

Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
REKOMENDACJE PTN AIDS 2006

**Zasady Opieki Medycznej nad
Osobami Zakazonymi HIV**

Pod redakcją:

**Andrzeja Horbana
Reginy Podlasin
Alicji Wiercińskiej-Drapała
Grażyny Cholewińskiej
Elżbiety Bąkowskiej**

Warszawa 2006

ISBN 978 - 83 - 925140 - 0 - 8

Rekomendacje utworzone przy współudziale panelu ekspertów

Przygotowanie wytycznych do rekomendacji w czasie warsztatów PTN AIDS w Smokowcu, styczeń 2006

**Elżbieta Bąkowska
Marek Beniowski
Grażyna Cholewińska
Aneta Cybula
Bogdan Czarnecki
Aleksander Garlicki
Jadwiga Gizińska
Józef Higersberger
Andrzej Horban
Małgorzata Inglot
Michał Jędrychowski
Anna Kalinowska-Nowak
Grzegorz Karczewski
Brygida Knysz
Małgorzata Lemańska
Tomasz Miłkula
Elżbieta Mularska
Małgorzata Niezabitowska
Anita Olczak
Regina Podlasin
Piotr Pulik**

**Dorota Rogowska-
Szadkowska
Weronika Rymer
Ewa Siwak
Janusz Stańczak
Aleksandra Szymczak
Danuta Tomaszewska
Alicja Wiercińska
Adam Witor
Beata Zawada**

**Dyskusja i ostateczne sformułowanie rekomendacji w czasie
konferencji „Vistula 2006”,
Dębe, maj 2006**

Zarząd Główny PTN AIDS

Prezes dr n. med. Andrzej Horban

Zbigniew Izdebski, Grażyna Cholewińska, Regina Podlasin, Elżbieta Bąkowska, Marek Beniowski, Waldemar Halota, Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Dorota Rogowska-Szadkowska, Anna Boroń-Kaczmarska

**Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii Pomorskiej Akademii
Medycznej**

Kierownik prof. dr. hab. Anna Boroń-Kaczmarska

Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Anita Wnuk, Dorota Bander

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM w Gdańsku

Kierownik dr n. med. Hanna Trocha

Małgorzata Lemańska, Maria Jankowska, Tomasz Smiatacz

**Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w
Białymstoku**

Prof. dr hab. Danuta Prokopowicz

Alicja Wiercińska-Drapało, Ewa Siwak

Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Dyrektor: dr n. med. Andrzej Horban

Grażyna Cholewińska, Regina Podlasin, Dorota Latarska, Barbara Wondołowska, Teresa Wasilewska, Zofia Przedlacka, Grzegorz Karczewski, Danuta Tomaszewska, Józef Higersberger, Małgorzata Niezabitowska, Jadwiga Gizińska, Piotr Pulik, Elżbieta Bąkowska, Anna Ignatowska, Justyna Kowalska, Joanna Kubicka, Janusz Stańczak, Grzegorz Stańczak, Małgorzata Piekarska-Mankiewicz, Natalia Zalewska- Schönthaler, Joanna Schönthaler–Humięcka, Ewa Firląg-Burkacka

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM w Warszawie

Kierownik: dr hab. med. Magdalena Marczyńska

Sabina Dobosz, Jolanta Popielska, Małgorzata Szczepańska-Putz

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Janusz Cianciara

Tomasz Mikuła, Aneta Cybula, Mussabir Mian

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych Śląskiej AM

Kierownik: dr n. med Marek Beniowski

Elżbieta Mularska, Adam Witor, Dariusz Zaborowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. Jacek Juszczyk

Oddział Chorób Zakaźnych ZOZ Poznań Stare Miasto

Grażyna Barańkiewicz, Katarzyna Hryckiewicz

**Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**

Kierownik: prof. dr hab. Tomasz Mach

Klinika Chorób Zakaźnych

p.o. Kierownika: dr hab. Aleksander Garlicki

Anna Kalinowska-Nowak, Michał Jędrzychowski

**Klinika Chorób Zakaźnych Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu**

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gładysz

Brygida Knysz, Małgorzata Inglot, Aleksandra Szymczak, Weronika Rymer, Marcin Czarnecki, Jacek Gąsiorowski, Małgorzata Zalewska

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii AM w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. Waldemar Halota

Anita Olczak, Edyta Grąbczewska

Klinika Chorób Zakaźnych AM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. Jan Kuydowicz

Ewa Małolepsza, Elżbieta Jabłonowska

Autorzy

Małgorzata Lemańska
Klinika Chorób Zakaźnych AM w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 18
80-214 Gdańsk
Nat_alia@op.pl

Alicja Wiercińska-Drapało
Klinika Obserwacyjno-Zakaźna
Akademii Medycznej
15-540 Białystok
ul. Żurawia 14
awiercinska@gmail.com

Piotr Pulik
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa
ppulik@zakazny.pl

Aleksandra Szymczak
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
olaszymczak@wp.pl

Brygida Knysz
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Immunologicznych AM
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
brygida@wroclaw.dialog.net.pl

Małgorzata Inglot
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych AM
51-149 Wrocław
ul. Koszarowa 5
minglot@interia.pl

Magdalena Leszczyszyn-Pynka
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM,
Szczecin
mlpynka@interia.pl

Sławomir Pynka
Klinika Endokrynologii, Chorób Przemiany Materii i Nadciśnienia
Tętniczego PAM, Szczecin

Natalia Zalewska-Schönthaler
Pracownia Mykobakteriologii Klinicznej Szpitala Zakaźnego w Warszawie
01-201 Warszawa
ul. Wolska 37
natalia.zalewska@com.pl

Joanna Schönthaler-Humięcka
Pracownia Mykobakteriologii Klinicznej Szpitala Zakaźnego w Warszawie
01-201 Warszawa
ul. Wolska 37
JOANNA.SCHONTHALER@wp.pl

Regina B. Podlasin
Wojewódzki Szpital Zakaźny
01-201 Warszawa
ul. Wolska 37
podlasin@zakazny.pl

Grażyna Cholewińska
Wojewódzki Szpital Zakaźny
01-201 Warszawa
ul. Wolska 37
cholegra@zakazny.pl

Ewa Firląg-Burkacka
Wojewódzki Szpital Zakaźny
Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza
01-201 Warszawa
ul. Leszno 17
burkacka@poczta.onet.pl

Jolanta Popielska
Akademia Medyczna, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

Magdalena Marczyńska
Akademia Medyczna, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa
mmarczynska@zakazny.pl

Sabina Dobosz
Akademia Medyczna, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa
sabinadobosz@wp.pl

Małgorzata Szczepańska-Putz
Akademia Medyczna, Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

Marek Beniowski
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii
Medycznej
al. Zjednoczenia 10
41-500 Chorzów
hivhepar@tlen.pl

Weronika Rymer
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych AM
51-149 Wrocław
ul. Koszarowa 5

Spis treści

Andrzej Horban	
Przedmowa.....	1
Małgorzata Lemańska	
Ostra choroba retrowirusowa	3
Alicja Wiercińska-Drapało	
Rozpoczynanie leczenia arv, leczenie kobiet ciężarnych, monitorowanie oraz ocena skuteczności leczenia arv.....	7
Piotr Pulik	
Zmiany leczenia przeciwretrowirusowego	14
Janusz Stańczak, Grzegorz Stańczak	
Oznaczanie lekooporności HIV-1.....	24
Aleksandra Szymczak	
Terapia podtrzymująca zakażeń oportunistycznych.....	27
Brygida Knysz	
Postępowanie w zespołach rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) w przebiegu zakażenia HIV.....	31
Małgorzata Ingot	
Rekomendacje PTN AIDS dotyczące koinfekcji HIV/HBV/HCV.....	37
Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Sławomir Pynka	
Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV.....	41
Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Sławomir Pynka	
Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych zakażonych HIV.....	49
Natalia Zalewska-Schönthaler, Joanna Schönthaler-Humięcka	
Mikrobiologiczna diagnostyka jako niezbędne ogniwo w systemie kontroli i zapobiegania gruźlicy.....	57
Regina B. Podlasin	
Postępowanie w przypadku podejrzenia i rozpoznania gruźlicy u osób zakażonych HIV.....	67
Grażyna Cholewińska	
Nowotwory związane z AIDS.....	74
Ewa Firląg-Burkacka	
Choroby przenoszone drogą płciową a zakażenie HIV.....	82

Magdalena Marczyńska	
Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV.....	95
Sabina Dobosz, Magdalena Marczyńska	
Diagnostyka dzieci matek zakażonych HIV.....	101
Magdalena Marczyńska	
Leczenie dzieci zakażonych HIV.....	105
Jolanta Popielska, Magdalena Marczyńska, Sabina Dobosz, Małgorzata Szczepańska-Putz	
Lipodystrofia u dzieci zakażonych HIV.....	111
Małgorzata Szczepańska-Putz, Magdalena Marczyńska	
Program szczepień ochronnych dzieci urodzonych przez matki HIV (+) i dzieci zakażonych HIV.....	116
Marek Beniowski	
Postępowanie poekspozycyjne u osób narażonych zawodowo na patogeny przenoszone drogą krwi.....	119
Weronika Rymer, Brygida Knysz	
Pozazawodowa profilaktyka poekspozycyjna – NONPEP.....	128

Przedmowa

Mamy zaszczyt oddać do rąk Czytelników książkę, w której zawarte są rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia najczęstszych zespołów chorobowych występujących u osób zakażonych HIV.

Wydawało się niezbędnym stworzenie takiej publikacji z kilku powodów. Istniejące dotychczas rekomendacje pochodzą z różnych części świata – po części są tworzone w USA, po części w Europie. Unia Europejska dąży do popierania rekomendacji leczniczych, które ujednolicają kryteria diagnostyki i leczenia we wszystkich krajach członkowskich. Grupy eksperckie, tworzące takie rekomendacje, nadają im formę Euroguidelines. W chwili obecnej obejmują one problemy związane z leczeniem antyretrowirusowym i opornością na leki. Tworzone są następne zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów zakażonych wirusami hepatotropowymi, prewencji i leczenia zaburzeń metabolicznych i kardiologicznych.

Istnieją jednak również rekomendacje tworzone przez poszczególne kraje. Wynika to po części z łatwiejszego i szybszego uwzględnienia zmian wynikających z postępu wiedzy, a po części z konieczności dostosowania ogólnych zaleceń do obowiązujących w każdym państwie form organizacyjnych i prawnych, których nie sposób zunifikować.

W przyjętym w Polsce systemie organizacyjnym ochrony zdrowia nastąpiło rozdzielenie kilku funkcji, uprzednio skupionych w jednych rękach. Minister Zdrowia finansuje leki antyretrowirusowe i część programu terapeutycznego, inna instytucja płaci za usługi lecznicze, inne tworzą zakłady opieki zdrowotnej, które udzielają tych świadczeń. W tej

sytuacji wszyscy uczestnicy procesu leczenia – od pacjentów zaczynając, poprzez decydentów i urzędników, a na lekarzach kończąc – winni wiedzieć jasno, co należy do ich praw i obowiązków.

Proponowane rekomendacje diagnostyczne i lecznicze są zawsze wynikiem pewnego kompromisu, którego wypracowanie nie jest wcale łatwe. Wymaga ono przede wszystkim odpowiedniego poziomu wiedzy i doświadczenia w prowadzeniu chorych. Nic zatem dziwnego, że do opracowania tych rekomendacji zostało zaproszone grono ekspertów ze wszystkich ośrodków zajmujących się leczeniem osób HIV/AIDS w Polsce od wielu lat. Zaproponowane przez nich i przedyskutowane na spotkaniu w Smokowcu materiały zostały następnie przedstawione wszystkim zainteresowanym tą tematyką na konferencji w Dębem pod Warszawą, wzbudzając ożywioną i twórczą dyskusję. Wypracowane w ten sposób zalecenia zostały przedstawione w tej publikacji. Mam nadzieję, że będą one pomocne w codziennej pracy.

Tą drogą pragnąłbym podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do powstania tych rekomendacji, dając dowód swojej rzetelności, wiedzy i umiejętności współpracy.

Andrzej Horban
Prezes PTN AIDS

Ostra choroba retrowirusowa

Ostra choroba retrowirusowa (o.ch.r.) jest zespołem objawów chorobowych występującym w okresie 10-12 dni od zakażenia HIV. Obraz kliniczny jest mało charakterystyczny, najczęściej przypomina mononukleozę zakaźną bądź też grypę. Wg Vanhemsas i wsp. (1) najczęstszymi objawami w obserwowanej 218-osobowej grupie pacjentów z o.ch.r. były: gorączka (77%), osłabienie (66%), rozsiana gruboplamista wysypka (56%), bóle mięśniowe (54%), bóle głowy (51%), ból gardła (45%), sztywna limfadenopatia (39%), bóle stawowe (31%). Niekiedy obserwuje się naloty grzybicze i owrzodzenia w jamie ustnej czy okolicy narządów płciowych. Rzadszymi, odnotowanymi w piśmiennictwie objawami są: zapalenie trzustki, obwodowe neuropatie, z. Guillain-Barre. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię oraz wzrost transaminaz. Użyteczność poszczególnych testów diagnostycznych w o.ch.r. jest zależna od czasu, jaki musi upłynąć, aby u osoby ekspozowanej na zakażenie HIV pojawiły się charakterystyczne markery tej infekcji. Podstawowym badaniem diagnostycznym potwierdzającym najwcześniej rozpoznanie o.ch.r. (+/- 12 dni od zakażenia) jest ilościowe oznaczenie wirerii HIV metodą PCR. Natomiast wartość testu przesiewowego Elisa jest ograniczona z powodu zjawiska „okna serologicznego”, powodującego, iż dopiero po ok. 22 dniach od ekspozycji można stwierdzić w surowicy obecność przeciwciał anti-HIV. Bardziej czułą metodą diagnostyczną jest w tym przypadku test przesiewowy z uwzględnieniem obecności antygenu p 24, który pojawia się w surowicy po 17 dniach od zakażenia. Podsumowując, do jednoznacznego rozpoznania o.ch.r. niezbędne jest udokumentowanie dokonującej się serokonwersji przy jednoczesnym potwierdzeniu zakażenia metodą PCR (2,3).

Brak charakterystycznych objawów klinicznych, nadal niewystarczająca wiedza dotycząca wczesnych objawów infekcji retrowirusowej powodują, że o.ch.r. rozpoznawana jest sporadycznie (4).

Poza wspomnianą powyżej mononukleozą i grypą, objawy o.ch.r. błędnie odnoszone są do toksoplazmozy, zapalenia wątroby, niekiedy kiły czy polekowych objawów ubocznych. W immunopatologii o.ch.r. dominuje gwałtowne namnażanie się wirusa HIV do wartości przekraczających 100 milionów kopii /mL z następową destrukcją limfocytów CD4, wyrażającą się spadkiem ich liczby oraz towarzyszącą dysfunkcją. Podstawową rolę w ograniczeniu skutków zakażenia odgrywają charakterystyczne dla odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego limfocyty CD8 (5). Eliminacja zakażonych komórek odbywa się bezpośrednio drogą cytolizy bądź pośrednio, poprzez produkcję cytokin, chemokin i innych czynników. Istotną rolę w patogenezie o.ch.r. odgrywają też uwarunkowania genetyczne zakażonego pacjenta oraz żywotność wirusa. W przypadku rozpoznania ostrej choroby retrowirusowej należy rozważyć wdrożenie wczesnej terapii. Za rozpoczęciem leczenia przemawiają następujące fakty: możliwość uzyskania jak najniższego poziomu wirēmii (set point) przed późniejszą próbą odstawienia leków, powstrzymanie spadku limfocytów CD4 z następowym ich wzrostem, opóźnienie klinicznej progresji zakażenia (6). Istotnym czynnikiem jest też skrócenie okresu ostrej choroby retrowirusowej oraz zmniejszenie wysokiego w tym czasie ryzyka transmisji infekcji np. drogą kontaktów seksualnych. Jednocześnie podkreśla się też negatywne aspekty wczesnego zastosowania leków antyretrowirusowych. Obecnie zasadniczym problemem wydaje się być toksyczność stosowanej terapii. Jej zastosowanie powoduje również ograniczenie rozwoju naturalnej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie HIV, „wczesne zużywanie” leków m.in. na skutek pojawiających się mutacji, olbrzymie koszty terapii. Do tej pory nie ustalono zaleceń dotyczących okresu trwania leczenia.

Uwagi do rekomendacji diagnostycznych:

1. Uwzględnianie wywiadu epidemiologicznego w kierunku zakażenia HIV w przypadku ostrych zachorowań gorączkowych, szczególnie o charakterze zespołu mononukleozopodobnego, i w uzasadnionych przypadkach przedstawienie pacjentowi propozycji wykonania testu w kierunku zakażenia HIV.

2. Konieczność edukacji, zwrócenie uwagi na problem o.ch.r. w szkoleniach studentów, stażystów, lekarzy rodzinnych, prezentacje przypadków o.ch.r. na lekcjach klinicznych.
3. Pilne i dokładne przeanalizowanie wszelkich „wątpliwych” (nierozstrzygniętych) wyników testów Elisa i Western – blot w zestawieniu z wywiadem i obrazem klinicznym pacjenta.
4. Zaniechanie dość powszechnego zalecenia, aby pacjent np. powtórzył nierozstrzygnięty test Western – blot po kolejnych 3 miesiącach i dopiero wówczas zgłosił się do ośrodka.
5. Obowiązkowe oznaczenie wirerii w przypadku podejrzenia o.ch.r.
6. Wykonywanie genotypowania przed wdrożeniem terapii wobec narastających możliwości zakażenia szczepami lekoopornymi.

Uwagi do rekomendacji terapeutycznych:

1. Zaleca się wdrożyć terapię antyretrowirusową, jeśli objawy o.ch.r. są nasilone bądź też wystąpiła któraś z chorób oportunistycznych, charakterystycznych dla okresu AIDS. Jeżeli ostre objawy choroby ustąpiły, a pacjent prezentuje zgodnie z klasyfikacją pierwotną infekcję retrowirusową (dokonana serokonwersja, dodatni test Western – blot), decyzja o wdrożeniu terapii jest trudniejsza i wydaje się, że w przypadku zadowalających wyników poziomu limfocytów CD4 ($>350/\mu\text{L}$) oraz wirerii ($<100\ 000$ kopii/mL) można ją odroczyć.
2. Leczenie o.ch.r. opiera się na schematach terapeutycznych zalecanych jak u osób przewlekle zakażonych HIV. Ze względu na specyficzny okres wdrożenia leków (ostra choroba gorączkowa, szereg dolegliwości) należy zwrócić szczególną uwagę na dobór schematu pod względem dobrej tolerancji.
3. Czas trwania terapii o.ch.r. nie jest ściśle określony. Wydaje się jednak, że po osiągnięciu niewykrywalnej wirerii oraz stabilnego poziomu CD4 należy podjąć próbę przerwania leczenia. Przerwa terapeutyczna wymaga szczególnie pilnego nadzoru, częstszego wykonywania badań monitorujących przebieg infekcji (ewentualny koszt badań jest i tak wielokrotnie niższy niż comiesięczny koszt leków antyretrowirusowych).
4. Pacjenci z przebytą ostrą chorobą retrowirusową winni być objęci szczególnie wnikliwą opieką z racji udokumentowanej, szybszej niż przeciętna, progresji choroby.

Podsumowanie

Ze względu na potencjalną wielość czynników wpływających na przebieg o.ch.r., niewielkie grupy pacjentów poddanych obserwacji, stosunkowo krótką historię terapii antyretrowirusowej, w chwili obecnej nie można jednoznacznie odpowiedzieć, czy pacjent z o.ch.r. wymaga bezwzględnego leczenia, kto i w jakim momencie winien mieć wdrożoną terapię antyretrowirusową. Wymienione powyżej ograniczenia powodują, że jedynie badania kliniczne mogą stworzyć szansę uzyskania odpowiedzi na postawione pytania.

Piśmiennictwo

1. Vanhems P., Dassa C., Lambert J., i wsp.: Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV type-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999, 21:99-106.
2. Hecht F.M., Busch M.P., Rawal B., i wsp.: Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*, 2002 May 24, 16(8):1119-29.
3. Fiebig E.W., Wright D.J., Rawal B.D., i wsp.: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors; implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003, 17:1871-1879.
4. Weintrob AC, Giner J, Menezes P, i wsp.: Infrequent diagnosis of primary HIV infection: missed opportunities in acute care settings. *Arch Intern Med* 2003, 163:2097-2100.
5. Borrow P., Lewicki H., Hahn B.H., i wsp.: Virus – specific CD8+ cytotoxic lymphocyte activity associated with control of viremia in primary HIV type – 1 infection. *J. Virol* 1994, 68:6103-6110.
6. Berrey M.M., Schacker T., Collier A.C., i wsp.: Treatment of primary HIV type – 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS. *J Infect Dis* 2001, 183:1466-1475.

Rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego, leczenie kobiet ciężarnych, monitorowanie oraz ocena skuteczności leczenia

Szybko zmieniający się stan wiedzy dotyczący leczenia antyretrowirusowego (arv) u osób zakażonych HIV jest powodem częstych aktualizacji rekomendacji terapii arv. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w 2006 r. opracowało zalecenia stosowania leków arv oraz monitorowania skuteczności leczenia. Przygotowano je na podstawie rekomendacji EACS, IAS-USA panel, rekomendacji IAS dla kobiet ciężarnych [1,2,3] oraz wielośrodkowych doświadczeń krajowych. Zalecenia te wstępnie dyskutowano w gronie ekspertów, a następnie przedstawiono i ponownie dyskutowano na warsztatach zorganizowanych przez Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS w maju 2006 r.

Celem leczenia antyretrowirusowego jest poprawa funkcji układu immunologicznego wyrażona wzrostem limfocytów T CD4, maksymalna i długotrwała supresja replikacji HIV, a przez to zmniejszenie częstości występowania chorób związanych z zakażeniem HIV, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa jakości życia zakażonych HIV.

Przedstawione zalecenia leczenia arv dotyczą rozpoczynania terapii, oceny skuteczności leczenia oraz leczenia kobiet ciężarnych wraz z profilaktyką zakażeń wertykalnych.

Rekomendacje dotyczące rozpoczynania leczenia arv zakażonych przewlekle, dotychczas nieleczonych

Za chorych zakażonych przewlekle przyjmuje się osoby, u których zakażenie trwa dłużej niż 6 miesięcy lub czas zakażenia nie jest znany. Przed włączeniem leczenia niezbędne jest wykonanie oznaczeń liczby limfocytów T CD4, liczby kopii HIV-RNA w surowicy oraz określenie ewentualnie występujących mutacji (genotypowanie). Wskazane jest wykonanie profilu lipidowego oraz glikemii. Wykonanie badań oceniających funkcję nerek i określenie występowania koinfekcji wirusami hepatotropowymi jest pomocne w indywidualnym doborze zestawu terapeutycznego.

Podstawowym kryterium włączania terapii arv jest stan kliniczny chorego. Terapia antyretrowirusowa jest rekomendowana u wszystkich zakażonych z objawami AIDS. Leczenie należy rozpocząć bezwzględnie u chorych bez objawów, u których stwierdza się liczbę limfocytów T CD4 < 200 kom/ μ L. Zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia arv w poszczególnych sytuacjach klinicznych i laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tab. 1. Zalecenia rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego w różnych fazach zakażenia HIV

Kategoria kliniczna	Liczba CD4 (kom/μL)	HIV RNA (kopii/mL)	Rekomendacje
AIDS	Każda wartość	Każda wartość	Leczyć
Niezależnie od kategorii klinicznej	<200 lub <15%	Każda wartość	Leczyć
Bez objawów	200-350	Każda wartość	Decyzja lekarza (leczyć przy szybkim spadku CD4 (80 kom/rok) Leczyć z koinfekcją HCV
Bez objawów	>350	>100 000	Decyzja lekarza (leczyć przy szybkim spadku CD4 (80 kom/rok)
Bez objawów	>350	<100 000	Monitorować

Czynniki wpływające na decyzje o wyborze terapii arv (indywidualizowanie terapii)

Właściwy dobór leków zastosowany w terapii pierwszorazowej jest niezbędny dla długotrwałego efektu terapeutycznego. Wybór opcji terapeutycznych powinien być indywidualnie dobrany dla każdego pacjenta. Na zastosowany schemat leczenia wpływa wiele czynników, a najważniejsze z nich to: współistnienie innych chorób (gruźlica, choroby psychiczne, choroby wątroby, nerek, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej) lub podwyższone ryzyko ich wystąpienia, interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez pacjenta, możliwość ciąży, współpraca

lekarz-pacjent, potencjalne działania uboczne, płęć, liczba limfocytów T CD4, wynik testu genotypowania, dogodne dawkowanie. Bardzo ważne jest dostosowanie reżimu terapeutycznego do trybu życia zakażonego, co ma istotny wpływ na systematyczne zażywanie leków. Możliwość zastosowania terapii jeden raz dziennie może w istotny sposób wpłynąć na systematyczne zażywanie leków.

Rekomendacje dotyczące wyboru opcji terapeutycznych

Obecnie znanych jest ponad 20 leków antyretrowirusowych należących do czterech grup: inhibitory odwrotnej transkryptazy: nukleozydowe/nukleotydowe (NRTI) i nienukleozydowe (NNRTI), inhibitory proteazy (PI) oraz inhibitor fuzji (FI). Powszechnie używane NRTI to: zydowudyna (AZT, Retrovir), lamiwudyna (3TC, LMV, Epivir), emtrycytabina (FTC) stawudyna (d4T, Zerit), dydanozyna (ddI, Videx), tenofowir (TDF, Viread), abakawir (ABC, Ziagen). Do grupy NNRTI należą efawirenz (EFV, Stocrin) oraz newirapina (NVP, Viramune), zaś do grupy PI należą: atazanawir (ATV, Reyataz), fosamprenawir (FVP, Lexiva), lopinawir (LPV, Kaletra), sakwinawir (SQV, Invirase), nelfinawir (NFV, Viracept) oraz indynawir (IDV, Crixivan). Dotychczas jedynym przedstawicielem inhibitorów fuzji jest enfuwirityd (T-20, Fuzeon).

Do oceny skuteczności poszczególnych kombinacji przeprowadzono wiele badań klinicznych. Klasycznie stosuje się trzy leki: dwa NRTI łączone z NNRTI lub PI wzmacniane (boostowane) rytonawirem (PI/r). Dotychczas nie potwierdzono przewagi zastosowania ani NNRTI, ani PI/r we wszystkich stadiach klinicznych i immunologicznych choroby. Niektórzy eksperci preferują zastosowanie PI/r w zaawansowanym stadium choroby z bardzo niską liczbą CD4 i wysoką wiremią ze względu na wysoką barierę genetyczną i wolniejsze powstawanie mutacji. Nie jest to jednak potwierdzone badaniami klinicznymi. Również nie wykazano większej skuteczności zastosowania 4 leków w porównaniu z 3 lekami, u pacjentów nie zakażonych szczepami opornymi. Rekomendowane NRTI w terapii pierwszorazowej są TDV i FTC, ZDV i LMV, lub ABC i LMV. Preferowane zestawy zamieszczono w tabeli 2. Należy zwrócić uwagę, że EFV ze względu na możliwość działania teratogennego nie powinien być stosowany u kobiet w okresie

rozrodczym, planujących ciążę lub będących w pierwszym trymestrze ciąży. Newirapina z kolei, ze względu na działanie hepatotoksyczne, nie powinna być stosowana u kobiet z liczbą limfocytów CD4 większą niż 250 kom/μL i mężczyzn większą niż 400 kom/μL. Z inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem poleca się: LPV, ATV, FVP, SQV. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne wykazały, że LPV/r częściej powoduje zaburzenia lipidowe w porównaniu z ATV/r. Z kolei ATV/r jest znanym induktorem bezobjawowej hiperbilirubinemii. Potwierdzono skuteczność SQV/r oraz FVP/r.

Tab. 2

Preferowane zestawy w pierwszorazowej terapii HAART

(należy zastosować po jednym leku z kolumny):

A	B	C	Uwagi
EFV*	ABC	3TC	*p/wskazany u kobiet ciężarnych
NVP**	TDF	FTC ZDV	**NVP p/wskazany u kobiet z CD4 >250 kom/μL i mężczyzn z CD4 >400 kom/μL. Nie działa u zakażonych HIV-2 i HIV-1 subtyp O. Konieczne monitorowanie enzymów wątrobowych przez pierwsze 18 tyg., większe ryzyko hepatotoksyczności przy podawaniu 1xdz
ATV/r(300/100)1xdz FVP/r (700/100 2xdz lub 1400/200 1xdz) LPV/r (400/100 2xdz) SQV/r (1000/100 2xdz)	ddI		
Alternatywne zestawy			
IDV/r*** (400/100) 2xdz			***mniej działań niepożądanych w porównaniu z dawką 800/100, ograniczone dane kliniczne

Dla prawidłowego procesu terapeutycznego niezbędne jest systematyczne monitorowanie parametrów immunologicznych i liczby kopii HIV RNA w surowicy krwi. Obecnie zaleca się badanie HIV RNA w surowicy przed włączeniem do leczenia, a następnie po 4 tyg., 3 i 6 miesiącach, następnie, co 3-6 miesięcy. Skuteczna terapia powinna

doprowadzić do obniżenia HIV RNA o 2 log w 4 tygodniu leczenia, poniżej 400 kopii/mL w 12 tyg., a poniżej 50 kopii/mL w 24 tyg. Liczbę limfocytów CD4 zaleca się oznaczać co 3-6 miesięcy lub ze wskazań medycznych. Konieczne jest systematyczne badanie kliniczne oraz monitorowanie morfologii, glikemii oraz profilu lipidowego. Inne badania laboratoryjne należy wykonywać w zależności od stosowanych leków, np. badanie wydolności nerek u leczonych tenofowirem.

Za niepowodzenie terapeutyczne przyjmuje się, jeżeli w 6 miesiącu leczenia HIV RNA jest wyższe niż 50 kopii/mL w dwukrotnie powtarzanych badaniach. Nie ma wskazań do zmiany terapii przy supresji wirusologicznej przy jednoczesnym braku odpowiedzi immunologicznej.

Niezalecane terapie

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że terapia trójlekowa NRTI jest mniej skuteczna w porównaniu z połączeniem z NNRTI lub PI/r, co ogranicza zastosowanie takiej kombinacji do sytuacji wyjątkowych. Trójlekowe terapie NRTI (ABC+ZDV+3TC lub FTC) można zastosować jedynie w przypadku przeciwwskazań do NNRTI i PI, u pacjentów z wiremią < 10 000 kopii/mL. Nie powinno się stosować połączenia zydowudyny i stawudyny z powodu działań antagonistycznych, stawudyny z dydanozyną z powodu działań toksycznych, tenofowiru z dydanozyną z powodu działań toksycznych i niszczenia limfocytów CD4.

HAART u ciężarnych

Terapia HAART stosowana u kobiet ciężarnych ma dwa zasadnicze cele: leczenie zakażonej HIV kobiety oraz zapobieganie transmisjom wertykalnym. Celem terapii antyretrowirusowej u kobiet ciężarnych jest uzyskanie pełnej supresji wirerii do porodu. Monitorowanie parametrów laboratoryjnych u ciężarnych zakażonych HIV jest zbliżone do zaleceń w populacji ogólnej (co 3-4 miesiące), najlepiej w każdym trymestrze. Ważne jest oznaczenie liczby kopii HIV RNA w

surowicy w 34.-36. tygodniu, co powinno stanowić podstawę dotyczącą sposobu rozwiązania. Kryteria włączenia leczenia arv u kobiet w ciąży są takie same jak w populacji ogólnej, jednak wybór opcji terapeutycznych powinien uwzględniać możliwe działania teratogenne leków arv. W miarę możliwości poleca się odroczenie terapii w pierwszym trymestrze ciąży. U wszystkich kobiet w ciąży z wykrywalną wiremią należy wykonać genotypowanie. Jeżeli pacjentka leczona była arv przed ciążą, zaleca się utrzymanie leczenia, unikając leków o potencjalnych działaniach teratogennych (Efawirenz, Videx, Zerit).

U wszystkich ciężarnych, niewymagających leczenia arv, niezależnie od liczby limfocytów CD4 w trzecim trymestrze ciąży należy włączyć leczenie arv, w celu prewencji transmisji wertykalnych. Z grupy leków NRTI preferowane są AZT wraz z 3TC lub FTC. Inne leki z grupy NRTI powinny być stosowane wyłącznie w przypadku wykazania oporności na powyższe. Wykazana hepatotoksyczność Newirapiny ogranicza jej zastosowanie u kobiet, u których liczba limfocytów CD4 jest wyższa niż 250 kom/ μ L. Konieczne jest kliniczne i laboratoryjne (aktywność enzymów wątrobowych) monitorowanie pacjentek otrzymujących Newirapinę, zwłaszcza w pierwszych 18 tygodniach. Z grupy PI poleca się NFV lub SQV/r. Jako alternatywne PI zaleca się LPV/r, ale zastosowanie tego leku wymaga ścisłego monitorowania wiremii i ewentualnego zwiększania dawki. Wstępne badania sugerują, że dla uzyskania pełnej supresji wiremii mogą być niezbędne wyższe dawki, choć dotychczas rekomendacje te nie są ustalone. Inne leki powinny być stosowane jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Brak jest również doświadczenia w stosowaniu inhibitora fuzji (enfuwirtyd) u kobiet ciężarnych.

U kobiet, u których rozpoznano zakażenie HIV w późnym okresie ciąży, należy włączyć HAART w zestawie, którego znajdzie się AZT, NVP. U kobiet ciężarnych, u których włączenie HAART miało na celu zapobieganie transmisjom wertykalnym, po porodzie można przerwać HAART, o ile pacjentka nie spełnia kryteriów włączenia leczenia. Należy jednak pamiętać o długim okresie półtrwania Newirapiny. Przerwanie wszystkich leków jednocześnie może skutkować funkcjonalną monoterapią z powodu długiego utrzymywania się stężenia NVP, a przez to narastaniem ryzyka powstania lekooporności na ten lek. Aktualnie brak jest jednoznacznych zaleceń dotyczących sposobu przerywania HAART zawierającego NVP u kobiet po porodzie.

Mimo 10-letniego doświadczenia HAART na świecie, przeprowadzenia wielu badań klinicznych i ponad tysiąca publikacji klinicznych wciąż istnieje wiele niepotwierdzonych jednoznacznie zasad stosowania leków arv. Doświadczenie lekarza zajmującego się leczeniem zakażonych HIV jest najlepszą rekomendacją, a przedstawione zalecenia powinny jedynie ułatwiać podejmowanie indywidualnych dla każdego pacjenta decyzji.

Piśmiennictwo

1. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults 2005 <http://www.eacs.ws/guide/index.htm>.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents May 4, 2006 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
3. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States July 6, 2006.
(<http://AIDSinfo.nih.gov>).
4. Hammer S.M., Saag M.S., Schechter M., Montaner J.S., Schooley R.T., Jacobsen D.M., Thompson M.A., Carpenter C.C., Fischl M.A., Gazzard B.G., Gatell J.M., Hirsch M.S., Katzenstein D.A., Richman D.D., Vella S., Yeni P.G., Volberding P.A.; Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006 Aug 16; 296 (7):827-43.

Zmiany leczenia przeciwretrowirusowego

Od czasu wprowadzenia skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (cART – combined antiretroviral therapy) do leczenia zakażenia HIV zaobserwowano znaczne obniżenie wskaźnika zachorowalności i umieralności z powodu AIDS. Stosowane w leczeniu początkowym skojarzenie nienukleozydowych/nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI/NRTI) oraz inhibitorów proteazy (PI) wykazuje dużą skuteczność w hamowaniu replikacji wirusa HIV i odbudowie liczby limfocytów CD4+. Obecnie stosowane schematy leczenia przeciwretrowirusowego (cART), które pacjent stosuje przez całe życie, nie są jednak doskonałe i często wymagają zmian. Ocenia się, że zmiany dotyczą około 50% pacjentów w ciągu pierwszego roku terapii. Do najczęstszych powodów zmiany terapii przeciwretrowirusowej należą:

- ostre działania niepożądane
- odległe działania niepożądane (lub zapobieganie ich wystąpieniu)
- niepowodzenie wirusologiczne leczenia
- interakcje międzylekowe
- ciąża

Ostre działania niepożądane

Nie każde ostre działanie niepożądane spowodowane lekiem wymaga zmiany terapii. Zawsze należy pamiętać o tym, że liczba dostępnych leków jest ograniczona. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, o niewielkim nasileniu, które występują w trakcie pierwszych tygodni od rozpoczęcia terapii, często ulegają samoistnej poprawie lub mogą być leczone objawowo i nie stanowią wskazania do zmiany schematu leczenia. Jednak niektóre wymagają prawie zawsze zmiany leków lub nawet całkowitego przerwania leczenia.

Należą do nich:

- nasilona biegunka, która nie ustępuje pomimo zastosowania dodatkowego leczenia (na ogół wywoływana przez PI)
- nasilone nudności (na ogół wywoływane przez azydetymidynę (AZT) i dydanozynę (ddI))
- polineuropatia (stawudyna (d4T), ddI i rzadko lamiwudyna (3TC))
- ciężka niedokrwistość (AZT)
- niewydolność nerek (tenofovir (TDF) i indynawir (IDV))
- kamica nerkowa (IDV)
- objawy uszkodzenia wątroby (wszystkie leki przeciwretrowirusowe, najczęściej jednak newirapina (NVP), typranawir (TPV))
- żółtaczkę (newirapina (NVP), atazanawir (ATV), indynawir (IDV), typranawir (TPV))
- psychoza (efawirenz (EFV), może być także wywoływana przez AZT)
- postępujące osłabienie mięśni (d4T, ddI)
- zapalenie trzustki (ddI, ddI+TDF, lopinawir/r (LPV/r))
- kwasica mleczanowa (najczęściej d4T+ddI, jednak może być wywoływana przez wszystkie NRTI)
- ciężkie odczyny alergiczne z zajęciem błon śluzowych i gorączką (na ogół abakawir (ABC), NNRTI, fosamprenawir (FPV))

W takich przypadkach zmiana leczenia polega na odstawieniu leku podejrzanego o ich spowodowanie. W niektórych przypadkach konieczne jest czasowe odstawienie całego zestawu leków (np. zapalenie trzustki).

W przypadku wystąpienia kwasicy mleczanowej zdarza się, że leczenie wszystkimi NRTI nie jest możliwe ze względu na nawrót objawów. W takich przypadkach skuteczne może być połączenie wspomaganego rytonawirem PI z lekiem z grupy NNRTI lub połączenie wspomaganego rytonawirem dwóch PI.

Odległe działania niepożądane

Dotyczą w większości przypadków lipodystrofii i innych zaburzeń metabolicznych. Zmiany leczenia z powodu wystąpienia wyżej wspomnianych działań niepożądanych obejmują najczęściej zastąpienie PI innym inhibitorem proteazy lub lekiem z innej klasy oraz zastąpienie analogów tymidyny (d4T i AZT) innymi NRTI. Wykazano, że zastąpienie PI schematami opartymi na NNRTI jest bezpieczne pod warunkiem dobrania leków, które zapewnią dostateczną supresję wirerii (HIV RNA <

50 kopii/mL). Jakkolwiek, jedna z metaanaliz wykazała, że tego typu zmiana może być pod pewnymi względami niekorzystna immunologicznie, ponieważ liczba limfocytów CD4+ zwiększa się wówczas w nieco mniejszym stopniu niż podczas stosowania schematów zawierających PI. Największe prawdopodobieństwo poprawy profilu lipidowego istnieje po zmianie PI na ABC, tenofowir (TDF) lub NVP, a najmniejsze – po zmianie leczenia na EFV. Nadal jednak nie jest pewne, czy objawy lipodystrofii ulegną poprawie. Należy pamiętać, że zmiana leczenia z PI na abakawir wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego, zwłaszcza jeżeli uprzednio było stosowane leczenie NRTI lub pacjent od dawna leczony był przeciwretrowirusowo.

Korzystny wpływ na poprawę parametrów lipidowych wykazano natomiast po zmianie stosowanego uprzednio PI na atazanawir (ATV) lub sakwinawir (SQV). W przypadku nietolerancji glukozy lub cukrzycy stosowanie PI może przyczynić się do nasilenia zaburzeń gospodarki glukozą. W przypadku stosowania SQV lub ATV wydaje się ono być najmniejsze.

Monoterapia wspomaganymi rytonawirem PI jest nadal w trakcie oceny i nie jest rekomendowana.

Analogi tymidyny (d4T i AZT), które są głównymi lekami odpowiadającymi za występowanie lipoatrofii, mogą być zastąpione przez inne NRTI. Większość badań pokazuje, że pomimo heterogenności tych preparatów, po zastąpieniu analogów tymidyny przez ABC lub TDF może dochodzić do regresji zmian.

Interakcje międzylekowe

U niektórych pacjentów konieczne jest leczenie schorzeń towarzyszących, co wymaga zmiany cART. Zmiany schematu terapeutycznego często wymaga na przykład współistnienie gruźlicy, zakażenia wirusem HCV czy procesów rozrostowych. Należy wówczas zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami, które chcemy zastosować.

Ciąża

Skuteczne leczenie jest niezwykle istotne w trakcie ciąży. Nie należy zapominać o ryzyku potencjalnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić zarówno u matki, jak i płodu. Nie zaleca się stosowania skojarzenia ddI z d4T. Stosowanie EFV w pierwszym trymestrze ciąży może wywoływać wady rozwojowe u płodu i jest przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie w zestawie lekowym AZT, o ile nie stwierdza się przeciwwskazań do podawania tego preparatu.

Wirusologiczne niepowodzenie leczenia

Zarówno sukces, jak i niepowodzenie leczenia można ocenić przy użyciu różnych kryteriów: wirusologicznych, immunologicznych i klinicznych. Najwcześniejszym i najważniejszym jest kryterium wirusologiczne, które rozumiane jest jako redukcja miana wirusa do poziomu poniżej 50 kopii/mL. W chwili obecnej podkreśla się konieczność supresji wiremii poniżej 50 kopii/mL zarówno w pierwszym zestawie lekowym, jak i po wielu niepowodzeniach terapeutycznych. Wynik taki powinien być uzyskany w czasie do 24 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia danym schematem. Im szybsze i większe jest obniżenie miana wirusa, tym dłużej będzie się utrzymywać efekt leczniczy.

W trakcie leczenia często obserwuje się niewielkie wzrosty wiremii (nazywane w literaturze anglosaskiej „wyskokami” – „blips”). Omawiane zjawisko występuje u 20-40% osób leczonych cART. Uznaje się je za przejściowe, o ile tylko miano wirusa mierzone przed i po takim wzroście utrzymuje się poniżej 50 kopii/mL. Dlatego aby je rozpoznać, konieczne są co najmniej trzy pomiary wiremii. Jednorazowe wzrosty wiremii nie wymagają natychmiastowej zmiany schematu leczenia. Zalecana jest natomiast ostrożność w przypadku stwierdzenia wzrostu miana wirusa w zakresie 200-500 kopii/mL. Warto podkreślić, że niewielkie, przejściowe wzrosty wiremii należy odróżnić od niskich, powtarzalnych i oznaczalnych wiremii, w przypadku których udowodniono istnienie podwyższonego powstania lekooporności i niepowodzenia leczenia. Dlatego każdy przypadek pacjenta, u którego

stwierdzono zwiększenie miana wirusa, powinien być poddany ścisłej obserwacji i często kontrolowany, zanim zostanie zmienione leczenie.

Schematy leczenia oparte na NNRTI/NRTI wymagają szczególnej ostrożności, ponieważ podczas ich stosowania może dojść do bardzo szybkiej kumulacji mutacji i rozwoju oporności wobec leków należących do obu tych klas. Odsunięcie zmiany leczenia nawet o kilka dni lub tygodni może okazać się więc bardzo niekorzystne. Niesystematyczne przyjmowanie leków z grupy NNRTI czy powtarzające się przerwy w leczeniu prowadzą do szybkiego powstawania mutacji warunkujących oporność na leki. Jest to spowodowane niską barierą genetyczną tych preparatów oraz dłuższym, w porównaniu do NRTI, okresem półtrwania w surowicy. Podobnie szybkiego rozwoju oporności można również oczekiwać w przypadku stosowania lamiwudyny (3TC) i emtrycytabiny (FTC). Inhibitory proteazy wspomagane rytonawirem powodują wolniejsze powstawanie i kumulację mutacji, należy jednak pamiętać o tym, że im większe jest miano wirusa w momencie modyfikacji leczenia, tym mniejsze są szanse na sukces terapeutyczny. Nigdy nie należy czekać zbyt długo.

Niepowodzenie immunologiczne lub kliniczne nie jest uważane obecnie za powód do zmiany leczenia, z wyjątkiem przypadku, kiedy stosowane jest niezalecane obecnie połączenie leków przeciwiwretrowirusowych. Przy zmianie leczenia obowiązują te same zasady, co przy rozpoczynaniu leczenia.

Konieczne jest uwzględnienie informacji dotyczących leczenia stosowanego w przeszłości, systematyczności przyjmowania leków i współistniejących schorzeń. Należy wziąć również pod uwagę możliwość występowania mutacji. Chociaż przed dokonaniem jakichkolwiek zmian leczenia zalecane jest wykonanie badań lekooporności, nie zawsze jest to możliwe w praktyce. Dlatego przydatne jest zapoznanie się z najważniejszymi mutacjami warunkującymi oporność na poszczególne klasy, szczególnie w przypadku analogów nukleozydów (zob. tabela 1).

Tabela 1: Występowanie najczęstszych mutacji po niepowodzeniu leczenia w zależności od zastosowanych leków NRTI

Stosowane NRTI	Mutacje
AZT/d4T + 3TC AZT + 3TC + ABC	M184V, a następnie kolejno TAM*
TDF + 3TC/FTC	M184V i (lub) K65R
ABC + 3TC	L74V > K65R i (lub) M184V
AZT/d4T + ddi	TAM, Q15M, T69-wstawki
TDF + ABC/ddi	K65R

TAM* – mutacje obserwowane początkowo na leczeniu AZT lub d4T – M41L, D67N, K70R, L270W i K219Q

W przypadku NNRTI sytuacja jest prostsza: na ogół istnieje pełna oporność krzyżowa dyskwalifikująca wszystkie leki tej klasy. Istnieją również istotne mutacje nadające oporność krzyżową na PI. Dlatego w tym przypadku szczególnie ważne jest badanie oporności. W tabeli 2 przedstawiono wskazówki dotyczące postępowania w przypadku braku możliwości wykonania odpowiednich testów.

Tabela 2. Propozycje zmian leczenia – po niepowodzeniu pierwszego zestawu leków

Rodzaj początkowego leczenia, które zakończyło się niepowodzeniem	Potencjalnie korzystna zmiana
3 NRTI	2 nowe NRTI + NNRTI lub PI* Przy wysokim mianie wirusa można zastosować również: 2 nowe NRTI + NNRTI + PI*
2 NRTI + 1 NNRTI	2 nowe NRTI + PI*
1 PI + 1 NNRTI	2 NRTI + PI*
2 NRTI + 1 PI	2 nowe NRTI + NNRTI + potencjalnie nowy PI.*

* Uwaga: Wszystkie PI, poza nelfinawirem, powinny być wspomagane rytonawirem.

W przypadku niewielkiego wzrostu wirerii, skuteczność leczenia można poprawić intensyfikując leczenie poprzez dodanie dodatkowych leków z grupy NRTI – ABC lub TDF.

Pojęcie „terapii ratunkowej” stosowane jest w odniesieniu do różnorodnych sytuacji. Obecnie wielu klinicystów mówi o leczeniu ratunkowym, gdy stwierdza się oporność na co najmniej dwie klasy leków przeciwwretrowirusowych. Poniżej omówiono kilka obiecujących strategii leczenia ratunkowego, które można stosować pojedynczo lub w skojarzeniu.

- Terapia ratunkowa z zastosowaniem TPV/r, darunawiru/r (DRV/r) i enfuwirtydu (ENF).
- Schematy leczenia ratunkowego obejmujące dwa wspomagane rytonawirem PI lub Mega – HAART.
- Wykorzystanie zwiększonej wrażliwości na NNRTI.
- Terapia ratunkowa podtrzymująca (leczenie suboptymalne).
- Leki doświadczalne – dostępne w badaniach klinicznych.

Wprowadzenie nowej generacji wspomaganych rytonawirem PI (TPV i DRV) spowodowało znaczącą poprawę skuteczności leczenia. Uważa się, iż leczenie tymi lekami należy proponować odpowiednio wcześniej, to znaczy już po niepowodzeniu 2 schematów leczenia z użyciem PI. Szczególnie korzystne w tych przypadkach jest połączenie wyżej wymienionych leków z ENF – prowadzi to do podwojenia odsetka skutecznych terapii. W chwili obecnej ten sposób leczenia jest uznawany za najbardziej właściwy.

Badania kliniczne wykazały również bezpieczeństwo i skuteczność stosowania w terapii ratunkowej dwóch PI wspomaganych rytonawirem (LPV/r + SQV, ATV/r + SQV, SQV/r + amprenawir (APV) lub LPV/r + IDV). Powyższe opcje leczenia straciły na znaczeniu po wprowadzeniu nowych leków, podobnie jak mega-HAART, którego stosowanie jest obciążone dużą liczbą działań niepożądanych.

Pacjenci, którzy nie byli dotychczas leczeni NNRTI, często zaskakująco dobrze odpowiadają na schematy ratunkowe zawierające EFV czy NVP.

Wykazano, że zwiększoną wrażliwość na NNRTI warunkują mutacje nadające oporność na NRTI, przede wszystkim w kodonach 215, 208 i 118. W tym przypadku sprawność replikacyjna wirusa nie wydaje się być istotna. Pomimo tego, że rzeczywiste znaczenie i podstawy molekularne zwiększonej wrażliwości na NNRTI pozostają do końca niejasne, warto pamiętać o potencjalnych korzyściach z zastosowania tej klasy leków w nowym schemacie lekowym.

Gdy, pomimo stosowanego leczenia, nie udaje się obniżyć miana wirusa do niewykrywalnego poziomu, terapię przeciwretrowirusową należy nadal kontynuować. Wirusy, z wielolekową opornością (MDR – multidrug resistance virus) są na ogół nieco mniej agresywne niż typ dziki, przynajmniej przez pewien okres czasu. Zastosowanie 3TC wywiera korzystny wpływ na redukcję miana wirusa ze względu na obecność mutacji M184V.

Leki z klasy NRTI powinny być uwzględniane w większości terapii podtrzymujących, ze względu na utrzymującą się częściową aktywność, pomimo stwierdzenia mutacji warunkujących oporność. Stosowanie niektórych leków, takich jak NVP lub EFV, należy przerwać, jeżeli zostały stwierdzone mutacje nadające oporność. Nie zmniejszają one sprawności replikacyjnej, natomiast ich dalsze stosowanie może prowadzić do ograniczenia w przyszłości skuteczności nowych leków z klasy NNRTI.

W leczeniu pacjentów ze znacznym upośledzeniem odporności, u których istnieje duże ryzyko rozwoju infekcji oportunistycznych leczenie cART powinno być nadal kontynuowane. Należy dołożyć wszelkich starań, aby co najmniej częściowo ograniczyć namnażanie się wirusa. Korzystne jest nawet niewielkie obniżenie miana wirusa. Utrzymywanie suboptymalnej terapii jest strategią pozwalającą zyskać na czasie, do momentu pojawienia się nowych leków. Jest ono w większości przypadków lepsze niż brak jakiegokolwiek leczenia.

Do nowych grup leków, w przypadku których wykazano już skuteczność u pacjentów zakażonych wirusem HIV, należą inhibitory integrazy, antagoniści-CCR5 oraz inhibitory dojrzewania. Prace nad tymi grupami leków są kontynuowane. Duże nadzieje wiązane są z nowymi PI (breacanawir) i NNRTI (etrawiryne) drugiej generacji. Należy rozważyć włączenie pacjentów z wirusami MDR do badań klinicznych.

Podstawowe wskazówki dotyczące terapii ratunkowej

1. Podstawowym celem zastosowanego leczenia jest osiągnięcie niewykrywalnego w surowicy poziomu wirusa – poniżej 50 kopii/mL.
2. Wybór leków powinien być dokonywany na podstawie pełnej historii leczenia pacjenta, z uwzględnieniem wszystkich wykonywanych dotychczas badań lekooporności oraz informacji dotyczących tolerancji stosowanego leczenia.
3. Największą skuteczność leczenia w przypadku stwierdzenia wielolekooporności uzyskano przy zastosowaniu nowych wspomaganych rytonawirem inhibitorów proteazy (TPV, DRV) z ENF¹.
4. Ze zmianą leczenia nie należy czekać zbyt długo. Zapewnienie wirusowi możliwości rozwinięcia dalszych mutacji może spowodować zmniejszenie szansy na sukces terapeutyczny. Szansę tę zmniejsza również, stwierdzone w momencie zmiany leczenia, wysokie miano wirusa (>100 000 kopii/mL), niska liczba limfocytów CD4 (<100 kom/ μ L) oraz brak przynajmniej 2 aktywnych leków przeciwretrowirusowych.
5. W przypadku pacjenta, u którego nie można uzyskać pełnej supresji wirerii, leczenie cART należy kontynuować. Przerwy w leczeniu nie są zalecane (tylko w przypadku bardzo złej tolerancji leczenia dopuszczalne jest czasowe odstawienie leków trwające maksymalnie do 8 tygodni).
6. Stosowany zestaw podtrzymujący powinien uwzględniać leki NRTI, które, pomimo mutacji, nadal posiadają szczątkową aktywność. Natomiast 3TC przy stwierdzeniu mutacji M184V obniża zdolność replikacyjną wirusa. Nieco gorszy efekt jest widoczny przy leczeniu ENF lub PI.
7. W przypadku istnienia oporności na NNRTI należy przerwać leczenie tymi lekami. Utrzymywanie terapii przy trwającej replikacji prowadzi do kumulacji mutacji i może ograniczyć potencjalnie skuteczność nowych leków z klasy NNRTI.
8. Należy pamiętać o pewnych ograniczeniach badań lekooporności – niestwierdzenie mutacji nie jest dowodem na to, że lek jest w pełni aktywny. Zawsze należy uwzględniać dotychczasowe leczenie, jak i możliwość wystąpienia oporności krzyżowej.

Zastosowanie nowej klasy leków daje zazwyczaj lepsze wyniki terapeutyczne.

9. Nie należy natychmiast włączać leczenia nowym lekiem, jeżeli jest to jedyny aktywny lek u danego pacjenta. Jeżeli pozwala na to jego stan kliniczny, należy raczej poczekać na drugi nowy lek.
10. Leczeniem pacjentów wymagających stosowania terapii ratunkowej powinni zajmować się lekarze z ośrodków, które mają w tym duże doświadczenie. Należy rozpatrzyć możliwość udziału pacjenta w badaniu klinicznym.

Wszystkie zmiany leczenia cART powinny być przemyślane. Należy zawsze pamiętać, że liczba dostępnych leków jest ograniczona. Pomocne mogą być międzynarodowe rekomendacje ^{2 3 4 5}. W przypadku braku dostępnych zaleceń w międzynarodowych wytycznych, należy opierać się na dobrze udokumentowanych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Youle M., Staszewski S., Clotet B. i wsp. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clinical Trials* 2006;7:86-96.
2. Hammer S.M., Saag M.S., Schechter M. i wsp. Treatment for adult HIV infection:2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 2006;296:827-843.
3. The Panel of Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents .October 10, 2006 <http://AIDSinfo.nih.gov>.
4. The Panel of British HIV Associations. Draft treatment guidelines 2006 for consultations. <http://bhiva.org>.
5. The EACS Executive Committee. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults 2005. <http://www.eacs.ws>.

Oznaczanie lekooporności HIV-1

Wstęp

Oporność HIV na leki antyretrowirusowe jest istotną przyczyną niepowodzeń leczenia. Wyniki programu SPREAD wykazują, że częstość transmisji szczepów lekoopornych w Europie wynosi ok. 10% a w Polsce powyżej 14% (1). Najwyższa jest w Wielkiej Brytanii – pierwsze oceny wskazywały 18%, najnowsze wykazują ponad 20% wśród pacjentów nowodiagnostowanych. Problem lekooporności jest jednym z podstawowych aspektów rozważanych przy projektowaniu i wprowadzaniu nowych leków.

Poniższe Rekomendacje były wstępnie przedstawiane podczas warsztatów PTN AIDS (Smokovec 2006), następnie dyskutowane w czasie Warsztatów VISTULA 2006 (Dębe).

Rekomendacje opracowano na podstawie polskich doświadczeń i uwarunkowań oraz zaleceń Europejskiego Panelu Ekspertów (2) i zaleceń EACS (3).

Wytyczne do oznaczania lekooporności HIV w Polsce

Oznaczanie lekooporności HIV jest:

- zalecane po I i II niepowodzeniu terapeutycznym
- zalecane przed rozpoczęciem leczenia, gdyż transmisja szczepów lekoopornych w Polsce wynosi ponad 10%
- do rozważenia dla kobiet w ciąży, z wykrywalną pomimo leczenia wiremią
- do rozważenia dla dzieci matek z wykrywalną w okresie porodu wiremią
- do rozważenia przez lekarza w każdym uznanym przez niego za zasadny przypadku

Uwagi i komentarze.

1. Test sekwencjonowania jest najbardziej uzasadnioną w Polsce metodą genetycznej identyfikacji lekooporności.
2. Wiremia $>1 \times 10^3$ kopii/mL jest najniższą umożliwiającą wykonanie testu.
3. Laboratorium winno uczestniczyć w programie kontroli jakości w systemie QCMD oraz uzyskać co najmniej 95% zgodności z wynikami laboratorium referencyjnego.
4. W interpretacji należy uwzględnić poniższe ograniczenia stosowalności genotypowania:
 - Testy wykazują najwyższą dokładność przy identyfikowaniu oporności dla aktualnie stosowanego schematu leczenia.
 - Uwzględnić historię leczenia – brak oporności na używany wcześniej lek nie wyklucza istnienia rezerwarów szczepu opornego (mogącego się ujawnić po ponownym włączeniu danego leku). Dlatego, jeżeli oporność na dany lek została kiedykolwiek wykryta, lek ten nie powinien być użyty w kolejnym schemacie, z powodu wysokiego ryzyka obecności „zarchiwizowanych” mutantów. Jedynym rozważanym wyjątkiem może być pojawienie się mutacji supresorowej, „uwrażliwiającej” szczep na dany lek.
 - Uważa się, że niewykrycie podczas załamania wirusowego mutacji warunkujących oporność świadczy, najczęściej, o niskim poziomie adherencji. W bardzo dalekiej kolejności należy rozważyć oddziaływanie innych, nieujętych w algorytmie interpretacyjnym mutacji.
5. Możliwe jest udostępnianie lekarzom wyniku pierwotnego (sekwencji) dla oceny innymi, preferowanymi przez nich algorytmami.
6. W przypadku większej dostępności testów wskazania „do rozważenia” winny być traktowane jako „zalecane”.
7. Zalecane zasady postępowania:
 - Pacjent leczony – załamanie leczenia definiowane jako dwa kolejne wyniki wiremii $> 1 \times 10^3$ kopii/mL. Należy rozważyć, czy:
 - stwierdzony wzrost wiremii dowodzi selekcji mutantów opornych czy też jest wynikiem innych mechanizmów (np. niskiej adherencji)

- gdy przyczyną jest najprawdopodobniej selekcja mutantów opornych – ocena lekooporności w próbce pobranej podczas leczenia.
- Pacjent nowo zdiagnozowany w fazie ostrej choroby retrowirusowej
 - Przechować najwcześniej pobraną próbkę
 - Wykonać test przed inicjacją terapii
- Pacjent nowo zdiagnozowany (nieznany okres między zakażeniem a oznaczaniem lekooporności):
 - Przechowanie próbek osocza
 - Decyzja o rozpoczęciu terapii
 - Genotypowanie – materiał genetyczny z najwcześniej pobranej próbki
 - W przypadku zaawansowanej choroby retrowirusowej zaleca się rozpoczęcie leczenia przed uzyskaniem wyników genotypowania, następnie – rozważenie modyfikacji schematu leczenia

Piśmiennictwo

1. Stańczak G.P. i wsp. Genotypic HIV-1 drug resistance in Poland. Ist International Workshop on HIV Transmission, Toronto, 2006, abstr. 54.
2. European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV Infected Adults, ed. 25th Nov 2005.
3. Vandamme A.M. i wsp. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther.* 2004;9(6):829-48.

Terapia podtrzymująca zakażeń oportunistycznych

Terapia podtrzymująca (in. profilaktyka wtórna, terapia supresyjna) to długotrwałe leczenie niektórych zakażeń oportunistycznych po wstępnej fazie terapii i ustąpieniu ich objawów klinicznych, stosowane u osób ze skrajnym upośledzeniem odporności. Ma na celu zapobieganie nawrotom aktywnego klinicznie zakażenia. Terapię podtrzymującą prowadzi się do czasu uzyskania, poprzez skuteczną terapię antyretrowirusową, rekonstrukcji immunologicznej, której wykładnikiem jest odpowiedni i trwały wzrost liczby limfocytów CD4⁺. Decyzję o ponownym wdrożeniu terapii podtrzymującej podejmuje się także na podstawie określonego spadku liczby limfocytów CD4⁺. U osób ze skrajnym upośledzeniem odporności, nieleczonych z różnych względów ARV, lub u których nie uzyskano rekonstrukcji immunologicznej, terapię podtrzymującą powinno prowadzić się przez całe życie.

Zakażenia oportunistyczne, w których stosuje się terapię podtrzymującą:

- pneumocystodoza (AI)
- toksoplazmoza mózgu (AI)
- mykobakterioza atypowa (AII)
- kryptokokoza (AI)
- choroba cytomegalowirusowa (AI)

- posocznica salmonellowa

i w szczególnych, indywidualnych przypadkach:

- kandydoza
- zakażenie HSV

Terapia podtrzymująca poszczególnych zakażeń oportunistycznych

Zakażenie oportunistyczne	Terapia	Przerwanie	Ponowne włączenie	Uwagi
Rekomendowane				
Pneumocystodoza	z wyboru: trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) 960 mg po 1 x dz. (AI) lub 480 mg 1 x ldz. (AI) alternatywnie: - pentamidyna wziewnie 300 mg co 4 tyg. (BI) - TMP/SMX 960 mg 3x w tyg. p.o. (CI)	liczba CD4 ⁺ > 200 kom/μL przez ≥ 3 miesiące (AI)	- spadek liczby CD4 ⁺ < 200 kom/μL (AIII) - nawrót objawów klinicznych przy liczbie CD4 ⁺ > 200 kom/μL (CIII)	Rozpoczęcie po 21 dniach terapii podstawowej PCP
Toksoplazmoza mózgu	z wyboru: sulfadiazyna 500-1000 mg 1 x dz p.o. + pyrymetamina 25-50 mg 1 x dz. p.o. + leukoworyna 10-25 mg/d p.o. (AI) alternatywnie: - klindamycyna 300-450 mg co 6-8 h p.o. + pyrymetamina 25-50 mg/d p.o. + leukoworyna 10-25 mg/d p.o. (BI) - atowakwon 750 mg co 6-12 h p.o. (+ pyrymetamina 25 mg/d p.o. + leukoworyna 10 mg/d p.o.) (CIII)	brak objawów klinicznych i wzrost liczby CD4 ⁺ > 200 kom/μL utrzymujący się > 6 miesięcy ART (CIII)	spadek liczby CD4 ⁺ < 200 kom/μL (AIII)	rozpoczęcie po co najmniej 6 tyg. terapii wstępnej
Mykobakterioza atypowa	z wyboru: klarytromycyna 500 mg co 12 h p.o. + etambutol 15 mg/kg mc (AII) drugiego rzutu: azytromycyna 500 mg/d p.o. + etambutol 15 mg/kg mc (AI)	brak objawów klinicznych i wzrost liczby CD4 ⁺ > 100 kom/μL, utrzymujący się > 6 miesięcy ART (BII)	spadek liczby CD4 ⁺ < 100 kom/μL (AIII)	czas trwania – co najmniej 12 miesięcy

Zakażenie oportunistyczne	Terapia	Przerwanie	Ponowne włączenie	Uwagi
Rekomendowane				
kryptokokoza	z wyboru: flukonazol 200 mg/d p.o. (AI) alternatywnie: itakonazol 200 mg/d p.o. – przy nietolerancji lub nieskuteczności flukonazolu (BI)	brak obj. klinicznych i wzrost liczby CD4 ⁺ > 100-200 kom/μL, utrzymujący się > 6 miesięcy (CIII)	spadek liczby CD4 ⁺ < 100-200 kom/μL (AIII)	
Choroba cytomegalowirusowa	- walgancyklowir 900 mg/d p.o. (BI) - foskarnet 90-120 mg/kg mc/d i.v. (AI) - zapalenie siatkówki implant gancyklowiru +walgancyklowir j.w. (BIII)	brak objawów klinicznych i wzrost liczby CD4 ⁺ > 100-150 kom/μL, utrzymujący się > 6 miesięcy; wskazana konsultacja okulistyczna (BII)	spadek liczby CD4 ⁺ < 100-150 kom/μL (AIII)	zajęcie jedynie przewodu pokarmowego – nierekomendowana, do rozważenia w przypadku nawrotów (BII) zapalenie płuc – rola nieustalona (CIII)
posocznica salmonelloza	cyprofloksacyna 500 mg co 12 h (BII)	?	?	czas trwania nieustalony
Nierekomendowane rutynowo				
kandydoza	- kandydoza przetyku flukonazol 100-200 mg/d p.o. (BI) - kandydoza śluzówek jamy ustnej lub narządów płciowych Leki przeciwgrzybicze z grupy azoli zewnętrznie (CI, CII)	?	?	do rozważenia przy nawrotach, ryzyko rozwoju lekooporności, zwłaszcza przy liczbie CD4 ⁺ < 100 kom/μL
Zakażenie HSV	Acyklowir, famcyklowir lub walacyklowir p.o.	?	?	Do rozważenia w przypadku ciężkich nawrotów (CIII)

Pismiennictwo

1. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.
2. Bartlett J.G., Gallant J.E. 2004 Medical Management of HIV Infection, Johns Hopkins University School of Medicine.
3. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. Recommendations of the U. S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America.

Postępowanie w zespołach rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) w przebiegu zakażenia HIV – zalecenia

IRIS (immune restoration inflammatory syndrome)

IRD (immune restoration disease)

IRS (immune reconstitution syndrome/immune recovery syndrome)^{1,2}

Definicja^{1,5,8}

Reakcje zapalne lub zakażenia oportunistyczne rozwijające się w przebiegu poprawy funkcji układu immunologicznego będącej wynikiem skutecznej terapii antyretrowirusowej.

ZRI może dotyczyć osób, u których

1. kombinowana terapia antyretrowirusowa (cART) została rozpoczęta podczas trwania ostrych objawów choroby definiującej AIDS (ADI)
2. stosowanie cART rozpoczęto w bezobjawowej klinicznie fazie zakażenia (u pacjenta stosowano/lub nie stosowano profilaktyki zakażeń oportunistycznych – ZO)

Czynniki ryzyka^{1,2}

1. liczba limfocytów T CD4 < 100 kom/ μ L
2. wysoka wiremia > 100 000 kopii/mL

Rozpoznanie ZRI

W rozpoznaniu ZRI należy rozważyć następujące czynniki^{1,2,3,4}

1. związek czasowy pomiędzy rozpoczęciem cART a wystąpieniem ZRI
2. nietypowe objawy kliniczne (ZO, chorób autoimmunologicznych, nowotworów) takie jak: choroba zlokalizowana, znacznie nasilona

i/lub nietypowa reakcja zapalna, nasilenie objawów choroby, którą obserwowano przed włączeniem cART

3. szybki spadek wirēmii HIV w wyniku skutecznej terapii, o 1 log₁₀ w ciągu 3 miesięcy

4. wzrost liczby limfocytów T CD4 (co najmniej 25/μL), lecz nie jest to warunek konieczny

5. pojawienie się reakcji skórnej na antygeny

6. wykluczenie innych przyczyn objawów (lekooporność na cART i leczenie przyczynowe), toksyczność leków, synergistyczne reakcje lekowe, pojawienie się nowej choroby).

Przed włączeniem cART u pacjentów z liczbą limfocytów T CD4 <200/μL należy wykonać rutynowe badania krwi, rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej, badanie dna oczu. Wskazane jest ściśle monitorowanie tych pacjentów podczas pierwszego roku stosowania cART^{1,3,5,6}.

Istotne zagadnienia związane z ZRI

Istotne zagadnienia związane z ZRI dotyczą odpowiedzi na następujące pytania:

1. kiedy włączyć cART u pacjentów z pojedynczym ADI lub występującymi jednocześnie kilkoma ADI
2. jak postąpić w przypadkach rozwoju ostrych objawów ADI podczas stosowania cART

Ad 1.

I. Włączenie cART w momencie rozpoznania ADI zaleca się w przypadku:

- chorób, dla których nie ustalono jednoznacznie skutecznego leczenia, a poprawa odpowiedzi immunologicznej może prowadzić do ustępowania objawów takich chorób jak: mięsak Kaposiego (KS), choroba Castlemana, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), kryptosporydioza, mikrosporydioza, zespół wyniszczenia⁷.

- objawów kilku ADI jednocześnie (brak leczenia przyczynowego w jednej chorobie i istnienie możliwości takiej terapii w drugiej, kiedy nie można wykluczyć ryzyka rozwoju ZRI)

W przypadku wystąpienia mykobakteriozy atypowej (MAC) lub zakażenia CMV należy rozważyć jednocześnie leczenie antyretrowirusowe i przyczynowe⁸.

II. Odroczenie cART

- w przypadku niektórych ZO (gruźlica, kryptokokoza, pneumocystodoza) wskazane jest odroczenie cART na 4-8 tygodni od momentu rozpoznania ZO^{5,8,9,10,11}.

- rozważyć odroczenie cART na 1-2 tygodnie w przypadku mykobakteriozy atypowej, jak również zakażenia CMV⁸

Niektórzy zalecają włączenie cART jak najszybciej, tj. po opanowaniu objawów ZO.

Należy pamiętać, że odroczenie cART stwarza ryzyko wystąpienia innych ADI¹².

Ad 2.

I. O ile to możliwe, nie należy przerywać cART. Istnieje ryzyko ponownego wystąpienia ZRI po włączeniu cART^{1,5,8}. Czasowe przerwanie cART do momentu poprawy możliwe jest tylko w stanach zagrożenia życia lub w przypadkach o ciężkim przebiegu np. zaburzenia oddychania w przebiegu gruźlicy, pneumocystodozy, zapalna postać PML, ostra niewydolność wątroby, leukoencefalopatia demielinizacyjna w przebiegu zakażenia HIV, parwowirusowe ogniskowe zapalenie mózgu, obrzęk błony śluzowej krtani z powodu zakażenia HHV8 i objawów KS).

II. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wskazane jest w ZRI o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu^{1,5,8,12}.

III. Stosowanie kortykosteroidów zaleca się w przypadkach ZRI ze znacznie nasiloną reakcją zapalną, ADI o ciężkim przebiegu, braku poprawy po NLPZ, braku poprawy pomimo leczenia przyczynowego ZRI^{5,8,13}. Najczęściej podaje się je w dawce od 1-2 mg/kg/dobę przez 1-2 tygodnie, potem dawkę leku należy zredukować⁷. Czas trwania leczenia i dawki powinny być indywidualizowane, w zależności od przebiegu ADI podczas stosowania kortykosteroidów i stanu pacjenta, a leczenie może trwać nawet wiele miesięcy.

Kortykosteroidy zalecane są w ZRI z gruźlicą, infekcją MAC, pneumocystodozą, kryptokokozą, PML, zakażeniem CMV, ostrą niewydolnością wątroby, opryszczkowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, leukoencefalopatią demielinizacyjną w przebiegu zakażenia HIV, obrzękiem błony śluzowej krtani z powodu zakażenia HHV8 i objawów KS, mięczakiem zakaźnym, CMV IRV (immune reconstitution vitritis), pólpaścem o ciężkim przebiegu, sarkoidozą^{1,3,5,8,12,13,14,15}. Należy pamiętać jednak, że stosowanie

kortykosteroidów prowadzi do immunosupresji sprzyjającej wystąpieniu innych ADI.

Kortykosteroidów nie stosowano w: krwotocznym zapaleniu pęcherza moczowego wywołanym przez BKV, parwowirusowym, ogniskowym zapaleniu mózgu, zakażeniu *Chlamydia trachomatis*, zespole Guillain-Barre, zmianach skórnych z powodu zakażenia *Mycobacterium leprae*, histoplazmozie węzłów chłonnych, zapaleniu wyrostka robaczkowego.

IV. Leczenie przyczynowe ADI należy stosować do chwili poprawy (indywidualizacja czasu leczenia w zależności od przebiegu choroby – wiele miesięcy).^{5,6,8,12}

V. Inna terapia farmakologiczna: IVIG w dawce 400 mg/kg stosowana w parwowirusowym zapaleniu mózgu, zespole Guillain-Barre^{13,16}.

VI. Inne leczenie uzależnione od objawów: drenaż ropiejących węzłów chłonnych, usunięcie wyrostka robaczkowego, interwencja chirurgiczna z powodu przedziurawienia jelit, dializoterapia, plazmafereza, przeszczep wątroby.

Zapobieganie rozwojowi ZRI i prawidłowe postępowanie w przypadku wystąpienia zespołu pozwala na ograniczenie kosztów leczenia, albowiem wiadomo, że pacjenci z ZRI wymagają częstszych wizyt u lekarza, częstszego wykonywania badań i długotrwałych hospitalizacji.

Podsumowanie

Brak jest jasnych zaleceń dotyczących postępowania w ZRI. Informacje na temat tego zespołu pochodzą głównie z opisów przypadków, a lista chorób występujących jako ZRI nie została jeszcze zamknięta. Można oczekiwać pojawienia się nowych opisów ZRI. Ze względu na złożoność ZRI (złożony patomechanizm, duża liczba różnych chorób występujących w przebiegu ZRI o nietypowych objawach, trudności diagnostyczne, potrzeba odroczenia, przerywania terapii antyretrowirusowej, stosowanie kortykosteroidów, niemożność przewidzenia przebiegu choroby, indywidualizacja postępowania) ustalenie jednoznacznych zaleceń może być niemożliwe. Dlatego niezwykle ważne jest zgłaszanie każdego przypadku ZRI, celem ustalenia dokładnej listy tych zespołów, jednoznacznej definicji, diagnostyki i leczenia.

Piśmiennictwo

1. Stoll M., Schmidt R.E. Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:266-76.
2. French M.A., Price P., Stone S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18(12):1615-27.
3. Lipman M., Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(1):20-5.
4. Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J., Graviss E.A., Giordano T.P., White A.C. Jr, Hamill R.J. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399-406.
5. Robertson J.C., Fichtenbaum C.J. Diagnosis and Management of Immune Reconstitution Syndrome in HIV-Infected Patients. www.iasusa.org/cow,2005.
6. Shelburne S.A., Montes M., Hamill R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;57(2):167-170
7. Bartlett J.G., Gallant J.E. 2004 Medical Management of HIV Infection. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group.
8. Benson C.A., Kaplan J.E., Masur H., Pau A., Holmes K.K. Treating Opportunistic Infections Among HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004, 53(RR15);1-112.
9. Breton G., Duval X., Estellat C., Poaletti X., Bonnet D., Mvondo Mvondo D., Longuet P., Leport C., Vildé J.L. Determinants of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV Type 1-Infected Patients with Tuberculosis after Initiation of Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:1709-1712.
10. Wislez M., Bergot E., Antoine M., Parrot A., Carette M.F., Mayaud C., Cadranet J. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients

treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:847-51.

11. Shelburne S.A. 3rd, Darcourt J., White A.C. Jr, Greenberg S.B., Hamill R.J., Atmar R.L., Visnegarwala F.. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):1049-52.

12. Battegay M., Drechsler H. Clinical spectrum of the immune restoration inflammatory syndrome. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2006;(1),56-61.

13. Hirsch H.H., Kaufmann G., Sendi P., Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1159-66.

14. Sharma S.K., Mohan A., Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res* 2005;121(4):550-67.

15. Safdar A., Rubocki R.J., Horvath J.A., Narayan K.K., Waldron R.L. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-Infected patients with progressive multifocal leucoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002;35:1250-7.

16. Nolan R.C., Chidlow G., French M.A. Parvovirus B19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1191-4.

Koinfekcja HIV/HBV/HCV

Wprowadzenie

Zakażenia wirusami hepatotropowymi współistniejące z zakażeniem HIV to w erze HAART jedna z głównych przyczyn hospitalizacji i zgonów pacjentów chorych na AIDS. Progresja choroby wątroby do marskości w przypadku koinfekcji następuje ponad 3 razy szybciej niż u chorych bez zakażenia HIV, a każdy rok stosowania HAART zwiększa o 12 % ryzyko zgonu z powodu niewydolności wątroby^{1,2}). Jest to między innymi wynikiem nakładania się hepatotoksycznego działania wielu ze stosowanych u tych chorych leków (antyretrowirusowych, tuberkulostatyków, psychotropowych i innych), większego nasilenia replikacji wirusów hepatotropowych, postępującego deficytu immunologicznego, zaburzeń metabolicznych rozwijających się w konsekwencji stosowania HAART a także nadużywania alkoholu i/lub stosowania środków odurzających.

Leczenie zakażeń HBV i HCV u chorych z infekcją HIV jest zatem niezwykle istotne i powinno być rozważone w każdym przypadku. Kwalifikacja do leczenia przyczynowego napotyka jednak wciąż na wiele barier. Najważniejsze z nich to brak dostatecznej motywacji u pacjenta, zbyt duże zaawansowanie deficytu immunologicznego, występowanie chorób wskaźnikowych, obawa przed występowaniem działań niepożądanych, niewystarczające przekonanie lekarza prowadzącego o celowości takiej terapii. Czynniki te powodują, że leczenie zakażeń wirusami hepatotropowymi dotyczy zaledwie ok. 10% zakażonych HIV w krajach zachodnioeuropejskich i znacznie mniejszego odsetka w Polsce. Opracowanie nowych analogów nukleozydowych wykazujących aktywność przeciwwirusową w stosunku do HBV i HIV oraz znaczna poprawa skuteczności leczenia zakażenia HCV przy stosowaniu pegylowanych interferonów dają możliwość efektywnej terapii także w przypadku koinfekcji

HIV/HBV – rekomendacje terapeutyczne

Każdy pacjent zakażony HIV, u którego nie stwierdza się przeciwciał anty HBe, winien być poddany szczepieniu p/wzw B.

Kwalifikację do leczenia zakażenia HBV przeprowadza się w oparciu o łączną ocenę różnych parametrów diagnostycznych pozwalających na stwierdzenie, że zakażenie HBV jest aktywne i prowadzi do progresji choroby wątroby.

Kryteria włączenia leczenia:

1. aktywność replikacyjna: HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/mL u pacjentów HBeAg(+) i 2×10^3 IU /mL u pacjentów HBeAg(-)
2. aktywność biochemiczna (AlAT>N)
3. aktywność histologiczna

Postępowanie terapeutyczne jest odmienne w zależności od tego, czy pacjent równocześnie wymaga, czy nie wymaga leczenia antyretrowirusowego.

1. Koinfekcja HBV/HIV i brak wskazań do rozpoczęcia HAART

U pacjentów z liczbą CD4 > 500 kom/ μ L, nieleczonych HAART, spełniających kryteria włączenia leczenia zakażenia HBV najlepszą opcją terapeutyczną jest IFN alfa. Najbardziej polecane jest podawanie interferonu pegylowanego – PEG IFN alfa 2a w dawce 180 mcg/1x w tygodniu przez 12 miesięcy. Natomiast klasyczny IFN alfa stosuje się w dawce 5-6 MU/dziennie 3x w tygodniu przez 4-6 msc. u pacjentów HBeAg(+) i 12 msc. u pacjentów HBeAg(-). Należy unikać monoterapii analogami nukleozydowymi wykazującymi aktywność wobec HBV i HIV (lamiwudyna, adefowir), w przyszłości można będzie rozważyć stosowanie entekawiru bądź telbiwudyny (aktualnie jeszcze nie zarejestrowanych).

2. Koinfekcja HBV/HIV i konieczne włączenie HAART

Decyzja o leczeniu zależy głównie od wartości HBV DNA, obraz hist.pat. ma mniejsze znaczenie, biopsja jest zatem opcjonalna. Jeśli HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/mL, zaleca się zastosowanie w ramach HAART co najmniej jednego, a najlepiej dwóch leków wykazujące aktywność wobec HIV i HBV (np. tenofowir i lamiwudyna, tenofowir i emtrycytabina).

Leczenie pacjentów z koinfekcją HBV/HIV i marskością
Terapia jest zalecana już przy HBV DNA > 200 IU/mL. Istnieje duże ryzyko reaktywacji zakażenia i dekompensacji funkcji wątroby po rozpoczęciu HAART jednak wcześniejsze (u pacjentów niewymagających HAART) stosowanie pojedynczego leku obniżającego wiramię HBV np. adefowiru jest kontrowersyjne (rozwój oporności). Dlatego preferowane jest podanie pełnego zestawu HAART zawierającego dwa leki wykazujące aktywność wobec HBV³.

HIV/HCV – rekomendacje terapeutyczne

Każdy pacjent zakażony HIV/HCV, aktywnie replikujący HCV, z liczbą limfocytów > 200 kom/μL winien być kwalifikowany do leczenia przyczynowego zakażenia HCV. Pacjenci zakażeni genotypem 2 i 3 HCV oraz genotypem 1 z niską wiramię HCV (< 800 000 kopii/mL) mogą być leczeni niezależnie od wyniku biopsji wątroby (biopsja jest zatem opcjonalna). Warto jednak proponować i wykonywać biopsję wątroby z uwagi na możliwość porównania ewolucji zmian hist.pat. w dłuższej obserwacji pacjenta. U pacjentów zakażonych genotypem 1 z wysoką wiramię HCV biopsja jest konieczna, a leczenie jest szczególnie wskazane u chorych z zawansowanym włóknieniem.

Prawidłowa aktywność ALAT nie dyskwalifikuje od leczenia.

Terapia jest przeciwwskazana u pacjentów z marskością wątroby B i C w skali Childa Pugh'a.

Leczenie może być oferowane pacjentom leczonych substytucyjnie metadonem.

Standardowy schemat terapeutyczny to PEG IFN alfa 2a 180 mcg (lub PEG IFN alfa 2b 1,5 mcg /kg m.c.) 1x w tyg. w połączeniu z RBV w dawce 800 mg/dobę u zakażonych genotypem 2, 3 i 1000-1200mg /dobę u zakażonych genotypem 1,4. Z uwagi na duże ryzyko nawrotów sugeruje się, aby nie skracać do 24 tygodni czasu leczenia u zakażonych genotypem 2,3 i stosować 48-tygodniową terapię niezależnie od genotypu^{4,5}.

Monitorowanie przebiegu leczenia, przerywanie terapii w razie braku wczesnej odpowiedzi oraz ocena skuteczności leczenia winna być prowadzona według schematu stosowanego u pacjentów niezakażonych HIV.

W przypadku równoczesnego prowadzenia HAART z uwagi na zwiększone ryzyko niedokrwistości zaleca się unikanie stosowania zydowudyny. Nie wolno podawać dydanozyny i stawudyny (w połączeniu z rybawiryną zwiększa się ryzyko toksyczności mitochondrialnej)⁶.

Piśmiennictwo

1. Soto B., Sanchez-Quijano A., Rodrigo L. i wsp. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;26 (1):1-5.
2. Lundgren J., Mocroft A., Soriano V., i wsp. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? The EuroSIDA study. Program and abstracts of the 10th European AIDS Conference; November 17-20, 2005; Dublin, Ireland. Abstract PS7/2.
3. Soriano V., Puoti M., Bonacini M., i wsp. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS.* 2005; 19:221-240.
4. Torriani F., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J., i wsp. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351:438-50.
5. Chung R., Andersen J., Volberding P., i wsp. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-9.
6. Alberti A., Clumeck N., Collins S. i wsp. (The ECC Jury): Short statement of the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV Co-infected patients. *J Hepatol.* 2005;42:615-624.

Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej u chorych zakażonych HIV

Skróty: ART – terapia antyretrowirusowa, choroby USN – choroby układu sercowo-naczyniowego, DM – cukrzyca (*diabetes mellitus*), HbA_{1c} – hemoglobina glikowana, OGTT – doustny test tolerancji glukozy, nNRTI – nienukleozydowy inhibitor (inhibitory) odwrotnej transkryptazy, PI – inhibitor (inhibitory) proteazy.

Wprowadzenie

Hiperglikemia, rozwój jawnej klinicznie cukrzycy oraz dekompensacja już istniejącej cukrzycy występuje wśród chorych przyjmujących inhibitory proteazy z częstością 3-17 % leczonych. Patogeneza tych zaburzeń nie została w pełni wyjaśniona: postuluje się obwodową i „wątrobową” oporność na insulinę, względny niedobór insuliny, upośledzenie metabolizmu insuliny w wątrobie. Leczenie antyretrowirusowe generuje u części chorych zespół lipodystrofii związany z terapią. U osób z lipodystrofią obserwuje się insulinooporność, zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzycę, dyslipidemię, stłuszczenie wątroby.

Powyższe obserwacje skłaniają do opracowania, wdrażania i uaktualniania standardów postępowania z chorym HIV(+) i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Rozpoznanie cukrzycy

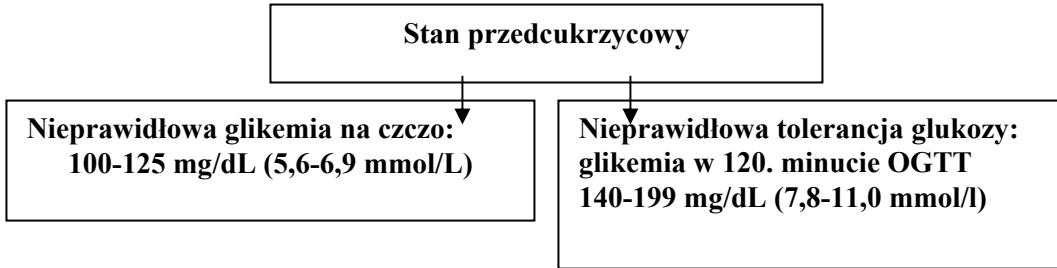
Wykazanie dwóch z poniższych nieprawidłowości lub dwukrotne wykazanie 1. lub 2.:

- 1. glikemia przygodna ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) i objawy kliniczne mogące odpowiadać DM – chudnięcie, polidypsja, poliuria, osłabienie**

2. glikemia na czczo ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
3. glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Stwierdzenie nieprawidłowości 1. i 2., czyli rozpoznanie cukrzycy, jest przeciwwskazaniem do wykonania OGTT!

Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*)



Oznaczanie glikemii u zakażonych HIV

- A. nieleczonych ART: **pierwsze oznaczenie na wizycie wstępnej i potem według obowiązujących zaleceń, tzn. raz na 3 lata u chorego:**
 - > 45. roku życia
 - z nadwagą (BMI ≥ 25)
 - z cukrzycą u rodziców lub rodzeństwa
 - z nadciśnieniem tętniczym, inną chorobą USN, hiperlipidemią: HDL < 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L) lub TG > 250 mg/dL (> 2,85 mmol/L)
 - u kobiet z cukrzycą ciężarnych w wywiadzie, które urodziły dziecko > 4,0 kg, z zespołem policystycznych jajników
- B. leczonych ART:
 - przed rozpoczęciem terapii, po 3, 6 i 12 miesiącach; następnie co 6 miesięcy
 - w każdym przypadku wystąpienia objawów klinicznych DM (patrz Rozpoznanie cukrzycy)

U chorego HIV(+) nierzadko występują wskazania kliniczne do oznaczenia glikemii, np. ostre zakażenie, glikokortykoterapia, cechy uszkodzenia trzustki.

Wskazania do wykonania OGTT.

1. zespół metaboliczny u chorego z normoglikemią na czczo
2. nieprawidłowa glikemia na czczo
3. glikozuria przy normoglikemii na czczo
4. ciąża
5. **u chorego leczonego ART z cechami zespołu metabolicznego ~ ART**
6. **u chorego leczonego ART bez cech zespołu metabolicznego ~ ART po 5 latach terapii – DO ROZWAŻENIA**

Definicja zespołu metabolicznego według IDF 2005.

- Otyłość centralna – obwód talii (dla populacji europejskiej):
mężczyźni ≥ 94 cm, kobiety ≥ 80 cm
ORAZ 2 z 4 poniższych kryteriów:
 1. triglicerydy ≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) lub leczenie hipertriglicydemii
 2. HDL-Ch – mężczyźni < 40 mg/dL (1,03 mmol/L); kobiety < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) lub leczenie dyslipidemii
 3. ciśnienie tętnicze: skurczowe ≥ 130 mmHg; rozkurczowe ≥ 85 mmHg
lub leczenie nadciśnienia tętniczego
 4. stężenie glukozy w osoczu na czczo $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL)
lub rozpoznana cukrzyca typu II

Dla celów praktycznych wydaje się celowe stosowanie przedstawionej powyżej definicji zespołu metabolicznego w ramach opieki nad chorym HIV(+), ze względu na jej prostotę oraz fakt, że jedynym badaniem fizykalnym, jakie należałoby wykonywać, jest pomiar obwodu talii.

Leczenie i monitorowanie

I. Cukrzyca

- Wstępnym etapem leczenia – o ile nie ma jawnych klinicznie objawów cukrzycy i znacznej hiperglikemii – jest dieta i umiarkowany wysiłek fizyczny. Jeżeli w ciągu 1-3 miesięcy nie uzyskuje się wyrównania cukrzycy, należy rozpocząć leczenie farmakologiczne.

- Farmakoterapia cukrzycy

Spośród pięciu opcji doustnego leczenia hipoglikemizującego (metformina, pochodne sulfonilomocznika, glinidy, inhibitory α -glukozydazy, glitazony) u chorych HIV(+) z cukrzycą znajdują zastosowanie metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz glitazony. Nie ma dotychczas doniesień o doświadczeniach w stosowaniu glinidów i inhibitorów α -glukozydazy w leczeniu cukrzycy u chorych seropozytywnych, stąd podanie leku z tych grup powinno być uzależnione od konsultacji diabetologa i wnikliwej analizy wskazań.

- Kryteria wyrównania cukrzycy

Należy dążyć do uzyskania wartości „docelowych” nie tylko parametrów gospodarki węglowodanowej (glikemia, HbA_{1c}), ale także gospodarki lipidowej oraz wartości ciśnienia tętniczego. Jeżeli dieta, redukcja masy ciała, aktywność fizyczna nie pozwalają osiągnąć wartości „docelowych”, oprócz farmakoterapii DM chory może wymagać leczenia hipolipemizującego i hipotensyjnego.

Tabela II. Wartości „docelowe” u chorych z cukrzycą

Parametr	Wartość „docelowa”
Glikemia: - na czczo - na czczo (samokontrola) - poposiłkowa (samokontrola)	≤ 110 mg/dL ($\leq 6,1$ mmol/L) 70-90 mg/dL (3,9-5,0 mmol/L) 70-135 mg/dL (3,9-7,5 mmol/L)
HbA _{1c}	6,5 % - 6,1%
Cholesterol całkowity	< 175 mg/dL (4,5 mmol/L)
Cholesterol LDL	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L) przy współistnieniu choroby niedokrwiennej serca: < 70 mg/dL ($< 1,9$ mmol/L)
Cholesterol HDL	> 40 mg/dL ($> 1,0$ mmol/L) – mężczyźni > 50 mg/dL ($> 1,3$ mmol/L) – kobiety
Triglicerydy	< 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Ciśnienie tętnicze: - skurczowe - rozkurczowe	< 130 mm Hg < 80 mm Hg

Tabela I. Farmakologiczne leczenie cukrzycy

Lek	Wskazania	Przeciwwskazania	Uwagi
Doustne leki hipolike-mizujące	- niepowodzenie leczenia dietą i wysiłkiem fizycznym	- aktywność ALT > 2,5 górnej granicy normy - wszystkie stany, gdzie istnieją wskazania do <u>insulinoterapii</u>	metformina – ryzyko kwasicy mleczanowej, glitazony – konieczność częstej kontroli aktywności aminotranferaz
Insulina	- stężenie HbA _{1c} > 7% w trakcie terapii doustnymi lekami - DM z wysokimi wartościami glikemii i objawami klinicznymi - ostre zakażenia - przewlekłe zakażenia - niewydolność krążenia, nerek, wątroby, - ciąża, <u>planowanie ciąży</u> - zawał serca, udar mózgu - u chorych HIV(+) – niektóre stany wynikające z choroby podstawowej, zaostrzenie współistniejącej patologii (p. Uwagi)	- brak wskazań	- ponad połowa chorych HIV/HCV Polsce – ryzyko hepatotoksyczności leków doustnych - zespół „odbudowy immunologicznej” (w tym – zaostrzenie <i>hepatitis</i>) - potencjalna hepatotoksyczność ART - gruźlica – terapia potencjalnie hepatotoksyczna

II. Stan przedcukrzycowy – zalecenia

➤ dla chorego:

- dieta
- redukcja masy ciała
- zmiana trybu życia: zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia tytoniu

➤ dla lekarza:

- glikemia co 3 miesiące (chory leczony ART); co 6-12 miesięcy (chory nieleczony)
- obserwacja w kierunku innych czynników ryzyka chorób USN
- leczenie współistniejących schorzeń: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia
- stała edukacja chorego

Terapia antyretrowirusowa a cukrzyca

1. Chory z rozpoznaną DM lub stanem przedcukrzycowym wymagający rozpoczęcia ART:

- terapia oparta na nNRTI – z wyboru; terapia oparta na PI – z konieczności

2. Chory leczony ART rozwijający DM:

- priorytetem jest skuteczność ART
- jeżeli nie można uzyskać wyrównania cukrzycy mimo intensywnej insulinoterapii – można rozważyć „bezpieczną” zmianę ART opartej na PI na ART opartą na nNRTI – nie ma wiążących zaleceń ani gwarancji poprawy

Schemat badań okresowych chorego HIV(+) dla celów rozpoznania, monitorowania cukrzycy i jej powikłań został przedstawiony w rozdziale **Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych zakażonych HIV.**

Uwagi końcowe

Chory z infekcją HIV leczony ART rozwija złożone zaburzenia metaboliczne. Jeżeli z zakażeniem HIV współistnieje cukrzyca, chory musi pozostawać pod opieką specjalisty chorób zakaźnych i diabetologa.

Piśmiennictwo

1. Behrens G.M. i wsp.: Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Journal of Clinical Investigations* 2002, 110, 1319.-1327.
2. Carr A. i wsp.: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999, 353(9170), 2093.
3. Dubé M.P. i wsp.: Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997, 350, 713.
4. Eastone J.A., Decker C.F.: New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann. Intern. Med.* 1997, 127, 948.
5. Garg A.: Acquired and Inherited Lipodystrophies. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 1220.
6. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. www.idf.org.
7. Lumpkin M.M.: Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Food and Drug Administration, 11.06.1997.
8. Mulligan K. i wsp.: Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2000, 23(1), 35.
9. Murata H., Hruz P.W., Mueckler M.: The mechanisms of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (27), 20251.
10. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
11. Tsiordas S. i wsp.: Effects of protease inhibitors on hyperglycaemia, hyperlipidaemia, and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Archives of Internal Medicine* 2000, 160, 2050.
12. Viraben R., Aquilina C.: Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998,12, F37.

13. Visnegarwala F., Krause K.L., Musher D.M.: Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann. Intern. Med.* 1997, 127, 947.
14. Yarasheski K.E.: 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Ateny, Grecja, 2001, abstr. 6.
15. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2006. *Medycyna Praktyczna* 2006, 3(181), 111.

*Magdalena Leszczyszyn-Pynka,
Sławomir Pynka*

Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych zakażonych HIV

Skróty: ART – terapia antyretrowirusowa, BMI – wskaźnik masy ciała, choroby USN – choroby układu sercowo-naczyniowego, LDS-HIV – zespół lipodystrofii związany z HIV, nNRTI – nienukleozydowy inhibitor (inhibitory) odwrotnej transkryptazy, OGTT – doustny test tolerancji glukozy, PI – inhibitor (inhibitory) proteazy, WHR – wskaźnik talia : biodra.

Wprowadzenie

Chorzy z zespołem metabolicznym prezentujący zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzycę i/lub insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i otyłość centralną, są obciążeni ryzykiem miażdżycy i jej powikłań. Podobieństwo LDS-HIV i zespołu metabolicznego powoduje, że rozwój LDS-HIV należy rozważać w kontekście zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób USN u chorych z infekcją HIV. Ryzyko to nie zostało do chwili obecnej jednoznacznie zdefiniowane. Nie ustalono, jaki jest wpływ zaawansowania choroby HIV na ryzyko rozwoju choroby wieńcowej, zawału serca czy udaru mózgu, ani stopnia wpływu leczenia antyretrowirusowego na to ryzyko.

Prewencja pierwotna chorób USN u chorych zakażonych HIV powinna być prowadzona z uwzględnieniem obowiązujących standardów internistycznych i obejmować: 1. okresową ocenę ryzyka rozwoju miażdżycy i jej powikłań oraz 2. ciągłe działania edukacyjne i terapię ukierunkowane na czynniki ryzyka podlegające modyfikacji.

Prewencja wtórna chorób USN musi być stosowana w oparciu o zalecenia kardiologa.

Czynniki ryzyka chorób USN

Chorobami USN, będącymi przedmiotem postępowania prewencyjnego, są:

1. choroba niedokrwienna serca (zawał serca, niestabilna choroba niedokrwienna, ostre „epizody” wieńcowe)
2. udary mózgu, przemijające „epizody” niedokrwienne
3. choroby aorty i tętnic obwodowych (miażdżycy, tętniaki)
4. nadciśnienie tętnicze

Do czynników ryzyka, których występowanie trzeba ocenić u każdego chorego, należą:

- ❖ wiek > 45 lat (mężczyźni), > 55 lat (kobiety)
- ❖ rodzinne występowanie chorób USN
- ❖ cukrzyca
- ❖ nadciśnienie tętnicze
- ❖ poziom HDL < 35 mg/dL
- ❖ palenie tytoniu

Tabela I. Podział czynników ryzyka rozwoju chorób USN

Czynniki nie podlegające modyfikacji	Czynniki podlegające modyfikacji
- wiek - płeć - czynniki genetyczne - rodzinne występowanie chorób USN	- waga - styl życia: aktywność fizyczna, palenie tytoniu, dieta - zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej - nadciśnienie tętnicze - choroby o podłożu zapalnym (np. zakażenia)

Wartości lipidów krwi wskazujące na ryzyko rozwoju miażdżycy i chorób USN:

Wytyczne European Society of Cardiology podają wartości poziomów lipidów krwi, które stwarzają zwiększone ryzyko przedwczesnej miażdżycy i chorób USN:

- poziom TG na czczo > 150 mg/dL
- poziom T Ch > 190 mg/dL
- poziom LDL-Ch > 115 mg/dL
- poziom HDL-Ch < 40 mg/dL u mężczyzn i < 46 mg/dL u kobiet

Można też posługiwać się wskazanymi przez Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej Stanów Zjednoczonych (NCEP) wartościami lipidów, określanymi jako stwarzające wysokie ryzyko chorób USN.

Badania dodatkowe jak oznaczanie poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, VLDL, apolipoprotein, poziomu insuliny, C-peptydu, określenie wskaźnika insulinooporności (np. HOMA), badania naczyń metodą Dopplera nie mają zastosowania w standardowej opiece nad chorym HIV(+). Natomiast ich wykonanie może być konieczne w uzasadnionych przypadkach klinicznych. Badania obrazowe (KT, DEXA) dla oceny LDS-HIV mogą być uzupełnieniem oceny klinicznej LDS-HIV, ale ich wynik musi być interpretowany wraz z wszystkimi innymi parametrami. Oznaczenie hs-CRP jako markera ryzyka chorób USN w zakażeniu HIV wymaga badań i nie powinno być rutynowo wykonywane u chorych seropozytywnych dla celów prewencji i monitorowania.

Monitorowanie czynników ryzyka chorób USN u zakażonych HIV

Tabela II. Badania w opiece ambulatoryjnej chorego HIV(+) dla prewencji chorób USN

Badanie	Chory nieleczony ART	Chory leczony ART	Uwagi
wywiad – czynniki ryzyka chorób USN	wizyta 1 i wywiad powtarzany – wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka	wywiad powtarzany – wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka	przy występowaniu ≥ 2 czynników ryzyka – ocenić ryzyko według skali Framingham
ocena wyglądu chorego	każda wizyta	każda wizyta	zgłaszane przez chorego i/lub zaobserwowane przez lekarza objawy LDS-HIV
masa ciała (kg)	wizyta 1 i co 6 miesięcy	co 3-4 miesiące	dodatkowo przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia)
BMI	wizyta 1 i co 12 miesięcy	co 6-12 miesięcy	dodatkowo przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia)
obwód talii (cm) lub WHR	wizyta 1 i co 12 miesięcy	co 6-12 miesięcy	dodatkowo przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia)
pomiar ciśnienia tętniczego	wizyta 1 i co 6 miesięcy	co 3-4 miesiące	u chorych z nadciśnieniem tętniczym – na każdej wizycie

Badanie	Chory nieleczony ART	Chory leczony ART	Uwagi
ocena oftalmoskopowa dna oka	wizyta 1 i ze wskazań klinicznych	co 12 miesięcy	u chorego z DM – wg zaleceń diabetologa
EKG	wizyta 1 i ze wskazań klinicznych	co 12 miesięcy	-
glikemia (na czczo)	wizyta 1 i ze wskazań klinicznych	0, 3-6, 12 miesięcy i następnie co 12 miesięcy	- dodatkowo przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia); - w przypadku nieprawidłowych wartości glikemii – powtórzenie badania, ewentualnie OGTT
triglicerydy, cholesterol całkowity, HDL, LDL (na czczo)	wizyta 1 i ze wskazań klinicznych	0, 3-6, 12 miesięcy i następnie co 12 miesięcy	- dodatkowo przy każdej zmianie ART (dotyczy odstawienia terapii jak i ponownego jej rozpoczęcia); - w przypadku wartości stwarzających ryzyko rozwoju chorób USN – dieta, leczenie ↓ lipidy.

Terapia antyretrowirusowa a prewencja ryzyka chorób USN

1. Chory z rozpoznaną chorobą USN lub wysokim ryzykiem choroby USN wymagający rozpoczęcia ART:

- terapia oparta na nNRTI LUB terapia oparta na PI – z zastosowaniem atazanawiru (ATV) – z wyboru
- terapia oparta na innych PI niż ATV – z konieczności
- terapia stawudyną – z konieczności

2. Chory leczony ART rozwijający chorobę USN:

- priorytetem jest skuteczność ART
- jeżeli mimo terapii hipolipemizującej i hipotensyjnej występują powikłania, dołączają się nowe choroby USN i zaburzenia gospodarki węglowodanowej – rozważyć „bezpieczną” zmianę ART:
 - z opartej na PI na ART opartą na nNRTI
 - z opartej na innych PI niż ATV – na zawierającą ATV
 - niezawierającą stawudyny

Obecnie nie ma podstaw, aby twierdzić, że proponowane zmiany ART stanowią element profilaktyki wtórnej epizodów sercowo-naczyniowych, ale można uzyskać korzystniejszy profil lipidów krwi. Pozwala to niekiedy na odstawienie leków hipolipemizujących.

Uwagi końcowe

Chory z infekcją HIV leczony ART rozwija złożone zaburzenia metaboliczne w zakresie gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Może to skutkować przedwczesnym rozwojem miażdżycy i jej powikłań. Monitorowanie czynników ryzyka chorób USN wraz z działaniami profilaktyczno-leczniczymi musi być elementem obowiązującego standardu opieki nad chorym HIV(+).

Písmiennictwo

1. Balasubramanyam A. i wsp.: Patophysiology of dyslipidaemia and increased cardiovascular risk in HIV lipodystrophy: a model of 'systemic steatosis'. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004, 15, 59.
2. Behrens G.M.: Cardiovascular risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 1721.
3. Bozzette S.A. i wsp.: Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med.* 2003, 348, 702.
4. Carr A.: Cardiovascular Risk Factors in HIV-Infected Patients. *JAIDS* 2003, 34, S73.
5. Currier J.S. i wsp.: Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *JAIDS* 2003, 33, 506.
6. Currier J.S. i wsp.: Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *JAIDS* 2003, 33, 506.
7. The D:A:D Study Group. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1993.
8. Dolan S.E. i wsp.: Increased cardiovascular disease risk indices HIV-infected women. *JAIDS* 2005, 39(1), 44.
9. Dubé M.P. i wsp.: Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37, 613.
10. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2003, 10(Suppl 1), S1.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285, 2486.
12. Friis-Møller N. i wsp.: Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS* 2003, 17, 1179.
13. Grinspoon S., Carr A.: Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 48.
14. Grundy S.M. i wsp.: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation*, 1999, 100, 1481.

15. Hadigan C. i wsp.: Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 32, 130.
16. Henry K. i wsp.: Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*, 1998, 351, 1328.
17. Holmberg S.D. i wsp.: Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002, 360, 1747.
18. Leport C. i wsp.: Coronary Heart Disease Risk (CHD) in French HIV-infected men started on a protease inhibitor (PI)-containing regimen compared to the general population. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, 2002, abstr. 697-T.
19. Moore R.D., Keruly J.C., Lucas G. : Increasing Incidence of Cardiovascular Disease in HIV-infected Persons in Care. 10th CROI 2003, Boston USA, abstr. 132.
20. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, October 6, 2005. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
21. Sabin C. i wsp.: Changes over time in the use of antiretroviral therapy and risk factors for cardiovascular disease in D:A:D study. 12th CROI, 2005, Boston, USA, abstr. 866.
22. Saves M. i wsp.: Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37(2), 292.
23. Schambelan M. i wsp.: Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002, 31, 257.
24. Thiebaut R. i wsp.: Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients. *Antiviral Therapy* 2005, 10, 811.
25. The Writing Committee* of the D:A:D Study Group. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004, 18, 1811.
26. Yang-Woo P. i wsp.: The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factors findings in the U.S. population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163, 427.

Mikrobiologiczna diagnostyka jako niezbędne ogniwo w systemie kontroli i zapobiegania gruźlicy

Diagnostyczne standardy laboratoryjne w rozpoznawaniu gruźlicy zostały opracowane w oparciu o wspólne działania American Thoracic Society (ATS) i Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mają one na celu przedstawienie nowoczesnych metod diagnostycznych oraz zarekomendowanie ramowego schematu diagnostycznego dla ujednoczenia i ułatwienia postępowania w laboratoryjnej diagnostyce gruźlicy.

Mikrobiologiczna diagnostyka gruźlicy stanowi podstawowe, bardzo istotne ogniwo w jej rozpoznawaniu i zwalczaniu oraz dostarcza niezbędnych informacji:

- klinicystom o stanie zakażenia chorego
- epidemiologom wskazując źródło zakażenia
- organizacjom zdrowia publicznego do programowania efektywnej walki z tą chorobą

Efektywność diagnostyki w rozpoznawaniu zakażenia *M. tuberculosis complex* oraz skuteczność systemu kontroli i walki z gruźlicą w dużej mierze zależy od doboru właściwych metod diagnostycznych, prawidłowej współpracy laboratorium diagnostycznego z lekarzem klinicystą prowadzącym pacjenta podejrzanego o zakażenie gruźlicą, a także od właściwego przepływu informacji z ośrodka diagnostycznego do ośrodka organizacji walki z gruźlicą¹.

Diagnostyka mikrobiologiczna prowadzona jest w oparciu o wykrywanie i izolację mykobakterii, identyfikację wyizolowanych szczepów oraz określenie ich lekowrażliwości na leki przeciwpłatkowe. Rekomenduje się sześć podstawowych etapów diagnostycznych w mykobakteriologii klinicznej²:

- badanie mikroskopowe na obecność prątków
- badanie genetyczne w oparciu o amplifikację DNA/RNA do wykrywania MTBC z materiału bezpośredniego

- metody hodowlane do wykrywania wzrostu mykobakterii
- metody identyfikacji wyizolowanych szczepów mykobakterii
- badanie lekooporności mykobakterii na cztery podstawowe leki
- badanie lekooporności rozszerzonej

Powodzenie w izolacji mykobakterii z materiału zakaźnego jest uzależnione od rodzaju pobranych próbek, ich przechowywania i warunków transportu. W celu uzyskania jak najlepszych efektów diagnostycznych próbki powinny być pobierane do czystych, sterylnych, jednorazowych pojemników o pojemności 50 mL typu Falcon. Pojemniki z pobranym materiałem powinny być czytelnie opisane danymi identyfikującymi chorego, od którego pobrano próbkę, z podaniem daty pobrania materiału, następnie w jak najkrótszym czasie dostarczone do laboratorium, lub przechowane w lodówce do momentu transportu.

Przesyłane próbki należy opakować zgodnie z przepisami dotyczącymi zabezpieczenia materiału zakaźnego w trakcie transportu.

Pobieranie próbek do diagnostyki mikrobiologicznej gruźlicy

Gruźlica płuc

Plwocina (odkrztuszona lub indukowana od 2 – 10 mL)

Plwocina jest podstawowym materiałem diagnostycznym w gruźlicy płuc, z tego względu prawidłowe jej pozyskanie wymaga starannego poinstruowania chorego przed jej pobraniem (ślina nie stanowi materiału diagnostycznego). Trudności związane z odkrztuszaniem można rozwiązać w drodze indukowania wydzieliny. Plwocina powinna być pobierana minimum przez 3 kolejne dni, ale nie więcej niż sześciokrotnie do 50mL plastikowej próbówki (3).

Popłuczyny oskrzelowe, BAL, biopsja transbronchialna

U chorych, od których nie udaje się pozyskać plwociny oraz istnieje wskazanie diagnostyczne do wykonania bronchoskopii, pobiera się popłuczyny oskrzelowe lub BAL w ilości 20 – 50 mL, w wyjątkowych przypadkach wykonuje się biopsję transbronchialną (4). Cennym materiałem diagnostycznym jest plwocina pobierana przez kilka kolejnych dni po bronchoskopii.

Popłuczyny żołądkowe (ok. 50 mL)

Popłuczyny żołądkowe są podstawowym materiałem diagnostycznym u dzieci podejrzanych o gruźlicę płuc, które nie potrafią odkrztuszać oraz są również pobierane od niektórych dorosłych. Powinny być pobierane rano przed opuszczeniem łóżka przez chorego i dostarczone w ciągu 4 godz. od momentu pobrania do laboratorium, z uwagi na niszczące oddziaływanie kwasu solnego na prątki znajdujące się w popłuczynach żołądkowych (5).

Gruźlica pozapłucna

Gruźlica pozapłucna stwarza wiele problemów diagnostycznych szczególnie w tych przypadkach, kiedy proces gruźliczy nie jest wyraźnie zlokalizowany. Pozytywny efekt diagnostyczny uzyskuje się w przypadku, w którym pobrany materiał do diagnostyki pochodzi z lokalizacji toczącego się procesu chorobowego. Wysoką częstotliwością występowania gruźlicy pozapłucnej charakteryzują się chorzy na AIDS, u których na skutek zaburzenia odporności drogą krwiopochodną dochodzi do rozsiewu prątków i ich lokalizacji narządowej. W takich przypadkach pobiera się szeroki wachlarz materiałów do badań diagnostycznych, a między innymi mocz, krew, płyn mózgowo rdzeniowy, płyny ustrojowe, wycinki tkanek i inne materiały, które mogą być przydatne do diagnostyki.

Dekontaminacja i upłynnianie materiałów

Większość próbek klinicznych pochodzących od chorych jest zakażona postronną florą bakteryjną. Czas generacji bakterii innych niż prątki jest krótki, na ogół wynosi od 18 – 24 godz. i może mieć negatywne oddziaływanie na rozwój prątków. Z tego względu pozyskany od chorych materiał powinien być poddany dekontaminacji przy użyciu między innymi 1 – 2% NaOH. Elementy śluzowo-białkowe zawarte w pobranej próbce należy upłynnić N-acetylo-L-cysteiną. Tak przygotowany materiał po odwirowaniu należy poddać badaniom.

Badanie mikroskopowe

Preparaty mikroskopowe można przygotować z materiału bezpośredniego metodą rozmazu oraz metodą pośrednią z odwirowanego i wcześniej opracowanego osadu. Rekomendowane są dwie metody barwienia preparatów:

- metoda Ziehl-Neelsena (ZN) lub jej modyfikacja, metoda Kinyouna
- metoda fluorescencyjna (z zastosowaniem auraminy O lub auraminy i rodaminy)

Przyjmuje się, że metoda fluorescencyjna jest bardziej czuła od metody ZN, jednak zawsze pozytywny wynik fluorescencyjny preparatu należy potwierdzić metodą ZN. Czułość metod mikroskopowych jest stosunkowo niska w porównaniu z innymi metodami i jest oceniana różnie przez różne ośrodki badawcze od 40 – 60%⁶, jak i od 50 – 80%¹¹ u pacjentów z gruźlicą płuc. Negatywny wynik preparatu nie wyklucza gruźlicy u chorego podejrzanego o zakażenie *M. tuberculosis complex*. Natomiast kwasooporne pałeczki widoczne w preparacie mikroskopowym nie zawsze są prątkami gruźlicy, mogą to być mykobakterie z grupy MOTT. Z tego względu wszystkie próbki wykazujące prątki w preparacie (AFB+) podlegają weryfikacji metodą genetyczną na obecność specyficznej sekwencji rRNA lub DNA *M. tuberculosis complex*.

Wykrywanie mykobakterii w materiale bezpośrednim

Dla przyspieszenia diagnostyki gruźlicy płuc FDA i CDC rekomenduje cztery genetyczne komercyjne testy do badania materiałów pochodzących z układu oddechowego⁷:

- MTD (Mycobacterium Tuberculosis Direct Test) Gen Probe, San Diego, wykrywa rRNA *M. tuberculosis complex*, rekomendowany do badania materiałów z układu oddechowego zarówno bogatoprątkowych AFB+ jak i AFB-, w których prątki w preparacie nie występują, jednak klinicznie istnieje duże podejrzenie gruźlicy.

Czułość i specyficzność MTD oznaczona w różnych ośrodkach badawczych wynosi dla materiałów płucnych AFB+ odpowiednio, 92,6% i 100%⁸ oraz w innym ośrodku badawczym, czułość dla materiałów AFB+ i AFB- wynosiła 97,8%, a tylko dla AFB- 91,2%⁹. Inhibicję w teście MTD obserwowano w 3,1% zarówno przy badaniu materiałów płucnych, jak i pozapłucnych⁹.

- AMPLICOR, Roche Molecular Tuberculosis System, Somerville, służy do wykrywania DNA *M. tuberculosis complex*, jest rekomendowany przez CDC i FDA do badania wyłącznie materiałów płucnych AFB⁺².

Czułość i specyficzność testu nie odbiega od wyżej podanych wartości testu MTD dla materiałów AFB⁺.

- Real-Time PCR, wykrywa DNA/RNA *M. tuberculosis complex*. Czułość testu dla materiałów pozytywnych w hodowli wynosi średnio 86,3% i specyficzność 100%¹⁰.

Żaden z rekomendowanych testów genetycznych nie wykazuje stuprocentowej czułości, z uwagi chociażby na trudny do przewidzenia proces inhibicji i dlatego negatywny wynik uzyskany metodą genetyczną nie wyklucza obecności gruźlicy.

Wykrywanie mykobakterii metodą hodowlaną

Materiały kliniczne podejrzane o zakażenie mykobakteriami należy posiać na specjalistyczne podłoża do hodowli prątków. Aktualnie zalecane są trzy rodzaje podłoży:

- podłoże jajowe Lowensteina Jensena
- podstawowe podłoże agarowe Middlebrooka 7H10 lub 7H11
- płynne podłoże Middlebrooka 7H12

Wzrost na podłożach płynnych uzyskuje się średnio po 1 – 3 tygodniach, podczas gdy na podłożach stałych występuje dopiero po 3 – 8 tygodniach. Jednakże płynne podłoża wymagają dodatku kompleksu antybiotyków (PANTA) przed posianiem próbki w celu zabezpieczenia przed kontaminacją. Aktualnie do hodowli mykobakterii rekomendowane są płynne systemy nieradiometryczne¹¹:

- MGIT (mycobacterial growth indication tube system)
- Myco ESP Culture System II
- Bact/Alert Susceptibility Kit

Hodowla na podłożu stałym Lowensteina Jensena dla materiałów AFB⁺ wynosi średnio 28 dni, a dla AFB⁻ 37 dni i nie mieści się w rekomendacjach światowych dotyczących czasu wymaganego do rozpoznania zakażenia *M. tuberculosis complex*, jednakże CDC zaleca stosowanie podłoży stałych do rutynowej diagnostyki ze względu na

występowanie szczepów o wybiórczym metabolizmie, które wykazują wzrost wyłącznie na podłożu stałym.

Identyfikacja wyizolowanych szczepów mykobakterii

Do identyfikacji wyizolowanych szczepów mykobakterii rekomendowane są dwie metody:

- Accu – Probe, metoda genetyczna oparta na hybrydyzacji kwasów nukleinowych
- HPLC (high performance liquid chromatography)

Metoda Accu – Probe aktualnie dysponuje czterema sondami M. tuberculosis complex, M. avium complex, M. kansasii oraz M. gordonae¹². Proces identyfikacji szczepów trwa do 4 godz. Czułość i specyficzność testu jest na poziomie 100%, jeżeli w próbce badanej jest nie mniej jak 10⁵ bakterii.

Pozostałe niezdiagnozowane szczepy mykobakterii atypowych należy oznaczyć metodą HPLC, która identyfikuje szczepy na podstawie procentowej zawartości kwasów mykolinowych w ścianie komórkowej.

Żadna z wymienionych metod nie różnicuje gatunków w obrębie kompleksu M. tuberculosis.

Na horyzoncie widnieje wiele nowych molekularnych technik takich jak: spoligotyping, restrykcyjna analiza PCR (PRA) i sekwencjonowanie DNA, INNO – Lipa MYCOBACTERIA v2¹⁵ paskowy test genetyczny i inne.

Określanie lekowrażliwości wyizolowanych szczepów

Wszystkie szczepy wyizolowane po raz pierwszy od chorych należy poddać testowi lekowrażliwości.

Test powinien być powtórzony po trzech miesiącach leczenia chorego, u którego w preparacie nadal stwierdza się prątki i hodowla jest pozytywna. Zalecane są cztery metody do wykrywania oporności mykobakterii¹⁴:

- metoda proporcji
- metoda absolutnych stężeń
- metoda wskaźnika oporności
- metoda na podłożu płynnym w systemie Bactec MB lub Bact/Alert MB

W Polsce została dopuszczona do diagnostyki kompilacja metody porpcji z metodą wskaźnika oporności.

Wyniki badań diagnostycznych

Preferuje się przesyłanie wyników po wykonaniu poszczególnych etapów badania drogą elektroniczną lub faksem na adres ośrodka kierującego na badanie²:

- wynik bakterioskopii; ≤ 24 godz.
- identyfikacja *M. tuberculosis complex* bezpośrednio z materiału klinicznego; ≤ 6 godz.
- wynik pozytywny hodowli płynnej; ≤ 14 dni
- identyfikacja szczepów *M. tuberculosis complex*, *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. gordonae*; ≤ 4 godz.
- wynik lekowrażliwości; < 30 dni.

Metody komplementarne należy stosować jako uzupełnienie diagnostyki konwencjonalnej traktując je jako cenne narzędzie poszerzenia możliwości diagnostycznych oraz skrócenia czasu rozpoznania zakażenia (schemat 1).

Model diagnostyki gruźlicy w oparciu o wymagania WHO

PACJENT – KLINICZNIE PODEJRZANY O GRUŹLICĘ

MATERIAŁ

BADANIA GENETYCZNE
MTD

Wykonać w nast.
przypadkach:

- dodatniego preparatu BK+
- klinicznego podejrzenia Tbc
- kontaktu z Tbc lub wcześniejszego przechorowania
- neuroinfekcji o niewyjaśnionej etiologii
- badania punktatu lub bioptatu

Czas uzyskania wyniku 6 godz.

BAKTERIOSKOPIA

Wykonać z każdej
przesłanej próby.

*Średni czas uzyskania
wyniku 30 min. do 2*

POZYTYWNA
HODOWLA

IDENTYFIKACJA
LEKOWRAŻLIWOŚĆ

64

HODOWLA

Badanie w syst. MB/BacT:

- każdy poj. materiał (PMR, bioptat, wymaz, krew)
- jedną próbkę płwociny z trzech badanych.

*Średni czas uzyskania
wyniku 14 dni.*

Posiew na podłoże LJ

- każdy otrzymany materiał
- Średni czas uzyskania
wyniku 27 dni.*

Piśmiennictwo

1. Infectious Diseases Society of America. Policy statement on consolidation of clinical microbiology laboratories. *Clin Inf Dis*. 2001; 32: 604.
2. Nolan Ch.M., Blumberg H.M., Taylor Z. i wsp. 2005. American Thoracic Society (Centers for Disease Control and Prevention) Infectious Diseases Society of America: Controlling Tuberculosis in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005;172:1169-1227.
3. Dufour G., Mycobacteriology. *Semin. Pediatr.Infect. Dis*.1993; 205 – 213.
4. Somu N., Swaminathan C. i wsp. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuberc. Lung Dis*.1995; 76: 295-299.
5. Pomputius W., Rost J. i wsp. Standarization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect. Dis*. 1997; J. 16: 222-226.
6. Working Group on New TB Diagnostics: summary strategic plan, 2006-2015. THE GLOBAL PLAN TO STOP TB 2006-2015. Part III
7. Catanzaro A., Perry S., i wsp. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of multicenter prospective trial. *J.A.M.A*. 2000; 283: 639-645.
8. Woods G.L., Bergmann J., i wsp. Clinical Evaluation of the Gen Probe Amplified Mycobacteria Tuberculosis Direct Test for Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis in Select Nonrespiratory Specimens. *J Clin. Microbiol*. 2001; 747-749.
9. O Sullivan C.E., Miller D.R., i wsp. Evaluation of Gen Probe amplified mycobacterium tuberculosis direct test dy using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol*. 2002; 40, 1723-7.
10. Pounder J.I., Aldous W.K., Woods G.L. Comparison of real-time polymerase chain reaction using the Smart Cycler and the Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test for detection of M.tuberculosis complex in clinical specimens. *Diagn. Bicrobiol. Infect. Dis*. 2006;Vol. 54, 3, 217-222.
11. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Disease Society of America.September 1999;1-44.
12. Shinnick T., Good R. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. *Clin. Infect. Dis*.1995; 21: 291-299.
13. Butler W.R., Kilburn J.O. Identification of major slowly growing pathogenic mycobacteria and Mycobacterium gordonae by high performance liquid chromatography of their mycolic acids. *J Clin Microbiol*. 1988; 26: 50-53.
14. Kent P.T., Kubica G.P. Public Health Mycobacteriology: A Guide for the Level III Laboratory. Center for Disease Control, Atlanta, GA. 1985.

15. Tortoli E., Mariottini A., i wsp. Evaluation of INNO-LIPA MYCOBACTERIA v2: improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. J Clin Microbiol. 2003; 41: 4418-4420.

Postępowania w przypadku podejrzenia i rozpoznania gruźlicy u osób zakażonych HIV

Wprowadzenie

Zakażenie HIV jest najpoważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju pierwotnego lub reaktywacji latentnego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tbc*). Szacuje się, że spośród 40 mln zakażonych HIV na świecie ok. ¼ jest jednocześnie zakażona prątkiem gruźlicy. W Polsce od kilku lat liczba przypadków gruźlicy (TB) u osób zakażonych HIV systematycznie rośnie. W roku 2003 gruźlica była najczęściej rozpoznawanym zakażeniem oportunistycznym – zdiagnozowano 75 zachorowań, co stanowiło 24% wszystkich chorób definiujących AIDS rozpoznanych w tym roku.

Odmienności przebiegu koinfekcji TB/HIV w odniesieniu do zakażenia wyłącznie *M. tbc*:

- wyższa częstość występowania
- różnorodność obrazu klinicznego zależna od liczby limfocytów CD4+
- możliwość istnienia czynnego procesu gruźliczego u chorych bez zmian radiologicznych w płucach
- częstsze występowanie gruźlicy skąpoprątkowej

Trudności w prowadzeniu terapii przeciwprątkowej u osób z infekcją TB/HIV:

- większa częstość zakażeń lekoopornymi szczepami *M. tbc* wśród zakażonych HIV
- interakcje pomiędzy ryfamycynami, a inhibitorami proteazy (PI) i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI)
- nakładająca się toksyczność leków przeciwprątkowych i antyretrowirusowych (ARV)
- zwiększone ryzyko rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej (ZRI)

Definicje i skróty

LTBI (latent tuberculosis infection) – utajone zakażenie prątkami gruźlicy – obecność *M. tuberculosis*, któremu nie towarzyszą objawy kliniczne ani zmiany radiologiczne.

MTD – Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD; Gen-Probe) – test molekularny wykrywający rRNA *Mycobacterium tuberculosis*.

HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy – skojarzone leczenie antyretrowirusowe, którego celem jest doprowadzenie do supresji wirerii HIV i odbudowy sprawności układu immunologicznego.

NNRTI – nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy

PI – inhibitor proteazy

PI/r – inhibitor proteazy wzmacniany (“boostowany”) małą dawką rytonawiru

Diagnostyka

Diagnostyka gruźlicy polega na wykrywaniu jej postaci utajonej (LTBI) lub czynnej.

Rozpoznanie LTBI

- stwierdzenie zakażenia prątkiem gruźlicy
- przy jednoczesnym wykluczeniu istnienia zmian radiologicznych i innych objawów klinicznych związanych z czynnym procesem gruźliczym
- metodą umożliwiającą takie rozpoznanie jest
 - stwierdzenie obecności dodatniego skórno-gruźliczego testu tuberkulinowego
 - lub wynik testu oceniającego produkcję interferonu γ (IFN- γ) w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tbc*

U osób zakażonych HIV czułość obu testów jest niższa niż w populacji ogólnej, co należy uwzględnić w przy interpretacji wyników. Rozbieżność opinii dotyczących wartości wyniku próby tuberkulinowej u osób zakażonych HIV, w przeszłości poddanych szczepieniu BCG, powoduje,

że nie może być ona jednoznacznie zalecana u wszystkich osób z nowowykrytym zakażeniem HIV.

Rozpoznanie aktywnej postaci gruźlicy:

- „standardem złota” są badania obrazowe
- oraz bakteriologiczne

Prawidłowy obraz w badaniu radiologicznym klatki piersiowej u osoby zakażonej HIV nie wyklucza aktywnej gruźlicy płuc i oskrzeli. Badanie bakteriologiczne powinno obejmować 3-krotną ocenę preparatu bezpośredniego, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych. W przypadku dodatniego wyniku badania bakterioskopowego, w celu szybkiego różnicowania pomiędzy obecnością *M. tbc* i innych mykobakterii niegruźliczych, zaleca się wykonanie jednego z badań molekularnych.

W przypadku gdy uzyskanie płwociny do badania jest niemożliwe lub gdy w preparatach bezpośrednich nie stwierdza się prątków, należy wykonać bronchoskopię. Przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badania bakteriologicznego i histopatologicznego należy pobrać z miejsc i narządów, w których stwierdzana jest obecność zmian chorobowych. Pozapłucna postać gruźlicy często jest efektem krwiopochodnego rozsiewu prątków – w tych przypadkach dobrymi materiałami do badań są krew i szpik kostny.

Leczenie

U osób zakażonych HIV leczenie LTBI z zastosowaniem tuberkulostatyków jest przedmiotem dyskusji. Za zastosowaniem takiej formy terapii przemawia fakt, że wśród osób zakażonych HIV ryzyko reaktywacji latentnego zakażenia *M. tbc* wynosi 5-10% w ciągu każdego roku, w porównaniu z takim samym odsetkiem, ale na przestrzeni życia osoby wolnej od zakażenia HIV. Argumenty przeciw takiemu postępowaniu to: 80% redukcja ryzyka zachorowania na gruźlicę u osób zakażonych HIV stosujących (wyłącznie) HAART, niskie prawdopodobieństwo zrealizowania pełnego, wielomiesięcznego kursu terapii oraz ryzyko rozwoju lekooporności w przypadku stosowania monoterapii.

Skuteczność stosowania tuberkulostatyków u osób z LTBI wykazano jedynie u pacjentów z dodatnim wynikiem próby tuberkulinowej i tylko w tej grupie może być ono rekomendowane.

Zaleca się podawanie:

- izoniazydu (INH) przez 9 miesięcy

lub

- ryfampicyny (RMP) przez 4 miesiące

lub

- (w wybranych przypadkach) ryfabutyny (RFB) przez 4 miesiące

Ze względu na potencjalne działanie hepatotoksyczne nie zaleca się leczenia LBTI ryfampicyną z pyrazynamidem, ale dopuszcza się takie postępowanie w wybranych przypadkach i pod warunkiem szczególnego nadzoru nad pacjentem.

Standardy leczenia czynnej gruźlicy u pacjentów z koinfekcją TB/HIV nie odbiegają od stosowanych u osób HIV(-) i sprowadzają się do podawania 4 klasycznych leków p/prątkowych (RMP + INH + PZA + ETB) przez 8 tygodni (56 dawek), a następnie kontynuacji terapii dwoma lekami (RMP + INH) przez kolejne 4 miesiące (126 dawek; razem 182 dawki). RMP może być zastąpiona RFB.

U chorych, u których:

- po pierwszych 8 tygodniach terapii czterolekowej nie uzyskano odprątkowania
- przez pierwsze 8 tygodni nie podawano PZA

należy przedłużyć drugą, dwulekową fazę terapii do 7 miesięcy (łącznie 9 miesięcy leczenia).

Pacjenci leczeni zestawami pomijającymi ryfamycyny (bez względu na powód) powinni przez pierwsze 8 tygodni otrzymywać INH + PZA + ETB + SM (lub amikacyna lub kapreomycyna), a następnie przez kolejne 7 miesięcy INH + PZA + SM.

Chorzy z zajęciem OUN wymagają terapii 12-miesięcznej.

Jeżeli w czasie trwania terapii 4-lekowej została ona z jakiegokolwiek powodu przerwana na dłużej niż 14 dni, to po wznowieniu leczenia czas jego prowadzenia liczony jest od początku.

Leczenie p/prątkowe a terapia ARV

W sytuacji rozpoznania gruźlicy u chorego dotychczas nieleczonego ARV, rozpoczynanie obu form terapii jednocześnie jest niekorzystne. Leczenie p/prątkowe powinno mieć zawsze pierwszeństwo przed leczeniem ARV. Określenie optymalnego momentu rozpoczęcia terapii ARV powinno być indywidualizowane i zależy od stanu immunologicznego chorego:

- CD4 <100 kom/ μ L – rozpocząć ARV po 2 tygodniach leczenia p/prątkowego
- CD4 100-200 kom/ μ L – rozpocząć ARV po 8 tygodniach leczenia p/prątkowego
- CD4 200-500 kom/ μ L – rozpocząć ARV po zakończeniu pełnego leczenia p/prątkowego
- CD4 > 500 kom/ μ L – brak wskazań do rozpoczęcia ARV.

U chorego, u którego doszło do rozpoznania gruźlicy w trakcie terapii ARV, stosowanie leków antyretrowirusowych należy kontynuować. Zarówno u chorych kontynuujących, jak i u rozpoczynających leczenie ARV, stosowany zestaw leków musi uwzględniać interakcje pomiędzy ryfamycynami a NNRTI, PI i PI/r. W tabelach 1., 2. i 3. przedstawiono sposób modyfikacji dawek uwzględniający te interakcje.

Tabela 1. Modyfikacja dawek przy jednoczesnej terapii z zastosowaniem ryfamycyn i NNRTI

	RMP	RFB
	RMP – b.zm.	RFB \uparrow do 450mg/d lub 600 mg 3x w tyg.
EFV	EFV \uparrow do 800mg/d ***	EFV – b.zm.
	Nie stosować	RFB 300 mg/d lub 3x w tyg.
NVP		NVP – b.zm.

*** U chorych o wadze < 60kg można zastosować dawkę 600 mg/d

Tabela 2. Modyfikacja dawek przy jednoczesnej terapii z zastosowaniem ryfamycyn i PI

	RMP	RFB
AMP	Nie stosować razem	RFB 150 mg/d lub 300 mg 3x w tyg.
fosAMP		AMP/fos AMP - b.zm.
ATZ	Nie stosować razem	RFB 150 mg co II-gi dzień lub 3x w tyg. ATZ - b.zm.
IND	Nie stosować razem	RFB 150 mg/d lub 300 mg 3x w tyg. ↑IND do 1000 mg 3xdz
NLV	Nie stosować razem	RFB 150 mg/d lub 300 mg 3x w tyg. ↑NLV do 1000 mg 3xdz
SQV	Nie stosować razem	Nie stosować razem

Tabela 3. Modyfikacja dawek przy jednoczesnej terapii z zastosowaniem ryfamycyn i PI/r.

	RMP	RFB
LPV/r	Wskazane dodatkowe dawki RTV: + 2 x 300 mg lub ↑d.LPV/r do 2 xdz po 4 tabl	RFB 150 mg co II-gi dzień lub 3x w tyg. LPV/r - b.zm.
SQV/r	Nie stosować razem HEPATOTOKSYCZNOŚĆ	RFB 150 mg, co II-gi dzień lub 3x w tyg. SQV/r – b.zm.
Inne	Nie stosować razem	RFB 150 mg, co II-gi dzień lub 3x w tyg.
PI/r	BRAK DOSTATECZNYCH INFORMACJI DOTYCZĄCYCH MODYFIKACJI DAWEK	PI/r - b.zm.

Piśmiennictwo

1. Corbett E.L., Watt C.J., Walker N., i wsp. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009-1021.
2. Podlasiński R.B., Wiercińska-Drapała A., Olczak A., i wsp. Opportunistic infections and other AIDS-defining illnesses in Poland in 2000 – 2002. *Infection* 2006; 34(4):196-200.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49(No. RR-6):1-54.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52 (No.RR-11).
5. BHIVA guidelines for TB/HIV infection – February 2005; <http://www.bhiva.org>.
6. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S., DeCock KM. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 11: 1026-31.
7. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations--United States, 2001. *MMWR* 2001; 50(34):733-5.
8. Duran A., Lourtau L., Toibaro J., Lopez Casanello A., Losso M. Hepatocellular toxicity in patients with HIV/TB co-infection receiving Rifampicin in combination with Saquinavir and Ritonavir. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2005; TuPe7.1C22. <http://www.iasociety.org/>

Nowotwory związane z AIDS

Wstęp

W klasyfikacji CDC do nowotworów definiujących AIDS należą: mięsak Kaposiego (K.S. Kaposi sarcoma), chłoniak nieziarniczny (NHL, Non-Hodgkin Lymphoma)) i rak inwazyjny szyjki macicy (ICC, Invasive Cervical Cancer). W ostatnich latach obserwuje się u zakażonych HIV zwiększone występowanie nowotworów niedefiniujących AIDS, takich jak rak odbytu, rak płuca, rak wątrobowokomórkowy, ziarnica złośliwa i inne.

Wprowadzenie wysoce efektywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy) spowodowało zmianę w częstości występowania nowotworów, także zmianę naturalnego ich przebiegu, lokalizacji, skłonności do nawrotów oraz dobrą odpowiedź na chemioterapię.

Postępy w leczeniu nowotworów złośliwych u chorych z AIDS równocześnie z terapią antyretrowirusową wpływają istotnie na pomyślne rokowanie i długość przeżycia. Rekonstrukcja i poprawa funkcji układu immunologicznego po HAART z jednej strony powoduje lepszą tolerancję agresywnych schematów chemioterapeutycznych (Chem), z drugiej – indukuje nawroty guza, tak samo jak i rozwój latentnych wirusów o właściwościach potencjalnie onkogennych.

Standardy diagnostyczno-lecznicze

1. Mięsak Kaposiego (Kaposi sarcoma, K.S.)

Standard diagnostyczny K.S.

- dokładne badanie skóry, śluzówek jamy ustnej i genitaliów
- badanie węzłów chłonnych – fizykalne i USG
- USG narządów jamy brzusznej
- endoscopia przewodu pokarmowego – ocena błony śluzowej wycinki, bad. hist-pat
- CD4, CD8, HIV RNA
- HHV-8 DNA we krwi, ślinie, wymazie z gardła, odbytu
- wycinek ze zmiany nowotworowej: hist-pat

Standard leczniczy K.S.

- HAART jest terapią pierwszej linii
- kombinowana terapia p/nowotworowa:
 - krioterapia
 - naświetlanie
 - immunoterapia IFN alfa
- klasyczna chemioterapia (Chem) z Daunorubicyną

Monitorowanie leczenia K.S.

Po uzyskaniu częściowej lub całkowitej remisji K.S. oraz gdy $CD4 > 400 \text{ kom}/\mu\text{L}$ i niski poziom wirerii HIV RNA:

- badanie kontrolne w odstępach co 3 miesiące
- kontrola zmian narządowych (płuca, p.pokarm.) co 6-12 mies.

2. Chłoniak nieziarniczny (Non-Hodgkin Lymphoma – NHL)

Klasyfikacja NHL wg Ann Arbor

Stopień I	zajęcie 1 węzła w 1 miejscu nad lub pod przeponą
Stopień II	zajęcie 2 lub więcej węzłów w 1 miejscu nad lub pod przeponą
Stopień III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony
Stopień IV	rozsziany proces nowotworowy w narządach poza węzłami

NHL – lokalizacja pozawęzłowa

- szpik kostny 20 %
- przewód pokarmowy 4 – 28 %
u homoseksualnych i biseksualnych pacjentów występuje jako Rectal AIDS-related Lymphoma
- wątroba 9 – 26 %
- zatoki
- skóra i tkanka podskórna
- płuca
- ośrodkowy układ nerwowy:
chłoniak OUN występuje w 2 postaciach:
 - *pierwotny chłoniak mózgu*
 - *Leptomeningeal Lymphoma*

Standard diagnostyczny NHL

Objawy:

gorączka, ↓wagi ciała, osłabienie,
powiększenie węzłów chł.
inne objawy narządowe



Uważna obserwacja kliniczna:

- charakter i tempo powiększania się węzłów chłonnych
 - powiększenie wątroby i śledziony
 - krwawienie ze śluzówek, zmiany skórne
 - bóle brzucha, bóle głowy
 - objawy neurologiczne
-



Badania pomocnicze:

- biopsja chirurgiczna węzła chł. – hist-pat
- biopsja szpiku
- ewent. biopsja narządowa
- USG jamy brzusznej
- rezonans magnetyczny: określenie lokalizacji i rozległości zmian nowotworowych
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego
- podstawowe badania biochemiczne

Ze względu na szybką progresję chłoniaka diagnostyka powinna być wykonana w ciągu 1 tygodnia.

Standard leczniczy NHL

- **HAART** – równocześnie lub z wyprzedzeniem Chemioterapia
 - zwiększone ryzyko polineuropatii przy leczeniu Vincristiną + d4T, ddC, ddI, ale ww. leki mają mniejsze działanie myelotoksyczne niż ZDV
 - PI's i NNRTI's wpływają na metabolizm cytostatyków → stęż. suboptymalne
 - możliwe do zastosowania:
 - ABC/TDF + 3TC + NNRTI
 - d4T + 3TC + LPV/r lub EFV
- **Chemioterapia: schemat CHOP 21**, zwykle 4-6 kursów w odstępach co 21 dni
 - zastosowanie Chem możliwe gdy:
 - poziom leukocytów > 3 000 / μ L,
 - poziom płytek > 80 000 μ L
 - rutynowo w 4. i 13. dniu cyklicznego CHOP – Neupogen (i.v.) w celu redukcji neutropenii
- niektórzy zalecają profilaktykę OI's : Ko-trimazolem (niezależnie Od poziomu CD4) przez cały kurs aż do zakończenia Chem.

Monitorowanie leczenia

- w czasie leczenia Chem – codzienny pomiar temperatury
2 x w tygodniu: bad. fizykalne
morfologia z rozmazem
parametry wątrobowe, nerkowe
- po 2 cyklach Chem – ocena skuteczności terapii:
 - ocena wielkości guza
 - badania biochemiczne
 - kontrolna biopsja szpiku
 - kontrolny NMR/CT narządów wewn.

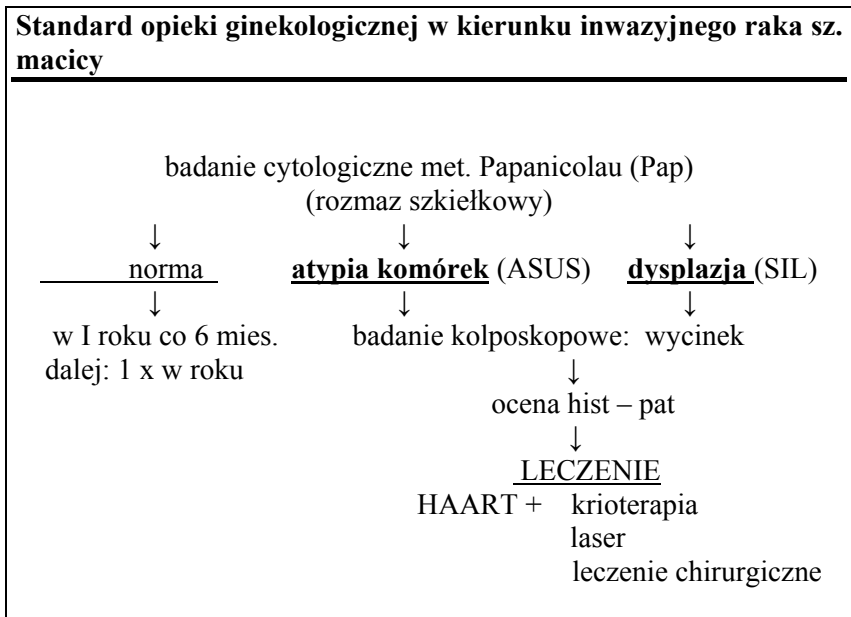
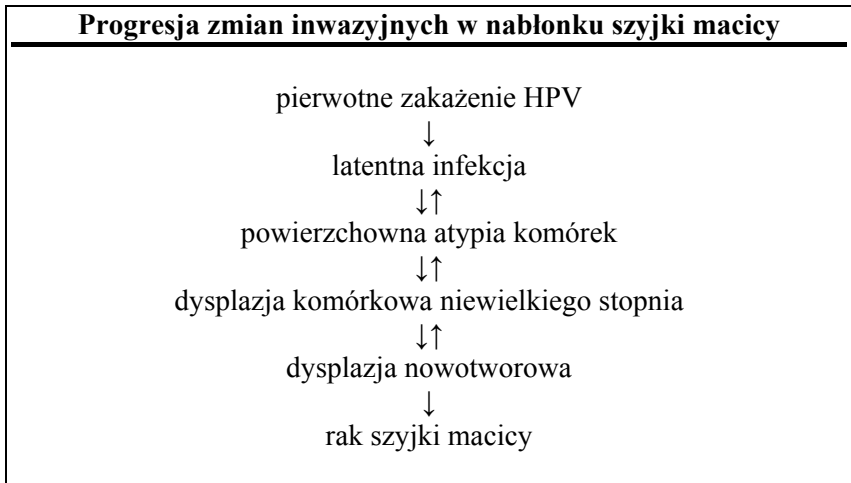
↓

jeśli jest remisja: „restarting” Chem

↓

badania kontrolne co 3 miesiące
po 1 roku remisji – kontrola co 6 mies.

3. Inwazyjny rak szyjki macicy (Invasive Cervical Cancer – ICC)



Standard diagnostyczny w kierunku ICC zależnie od wyniku Pap	
<i>wynik Pap</i>	<i>postępowanie</i>
nieokreślony stan zapalny	powtórzyć Pap ocena infekcji, leczenie, Pap po 3 mies.
atypia ASCUS	powtarzać Pap co 4-6 mies. przez 2 lata do osiągnięcia 3 x negatywnych wyników lub od razu kolposkopia
niski stopień dysplazji zmiany LG SIL (CIN 1)	kolposkopia i biopsja lub Pap co 4-6 mies. zalecana kontrolna, kolposkopia 1x/rok
wysoki stopień dysplazji zmiany HG SIL (CIN2, CIN3)	kolposkopia, biopsja leczenie (wycięcie, konizacja szyjki)
inwazyjny rak szyjki macicy (ICC)	leczenie chirurgiczne leczenie onkologiczne Naświetlania

- ASCUS – Atypic Squamoepithelial Cells – Uetermined Significance
- LG SIL – Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
- HG SIL – High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
- CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia

Podsumowanie. Leczenie antyretrowirusowe pozwoliło ludziom żyjącym z HIV/AIDS przedłużyć życie. W erze HAART znacząco obniżyły się wskaźniki śmiertelności oraz występowanie chorób oportunistycznych, w tym nowotworów. Jednakże już dziś wiadomo, że HAART nie ograniczył istotnie zapadalności na takie infekcje jak HCV, HPV, HHV-8 i inne. Dlatego, choć relatywnie zmniejszyła się liczba nowotworów związanych z AIDS, to przecież stale utrzymująca się aktywność wirusów potencjalnie onkogennych, jak HCV (rak wątroby), HPV (rak szyjki macicy i odbytu), HHV-8 (mięsak Kaposiego) – będzie nadal miała istotny wpływ na występowanie chorób nowotworowych w dobie HAART. Z drugiej strony, przedłużenie życia jako efekt skutecznej terapii przeciwwirusowej, tak

samo jak rekonstrukcja układu immunologicznego, stwarza niebezpieczeństwo reaktywacji przetrwałego zakażenia wirusami onkogennymi.

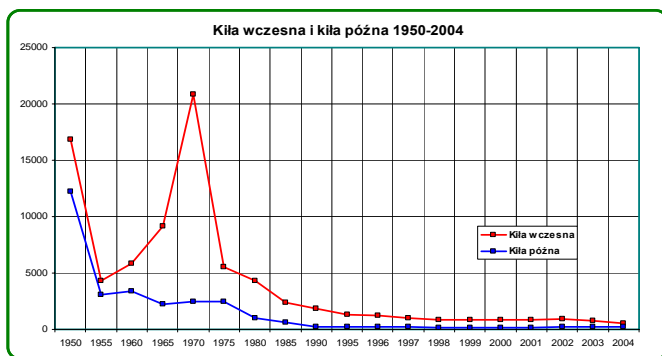
Piśmiennictwo

1. Schoefer H., Sachs D. Kaposi sarcoma – in HIV Medicine 2005 . Flying Publisher, Steinhauser Verlag.
2. Nasti G., i wsp. AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART era, Italian cooperative Group on AIDS and Tumors. *J. Clin Oncol.* 2003, 21: 2876-82.
3. Bower M., Fox P., Fife K., Gill J., Nelson M., Gazzard B. Highly active antiretroviral therapy prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS.* 1999; 13: 2105-2111.
4. Corey L., Pauk J., Brodie S., Vieira J., Wald A., Huang M. HHV-8: Anatomic sites, Shedding patterns, behavioral and biological risk factor for transmission of HHV-8. Program and Abstract of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abs. 1143.
5. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L. i wsp. High incidence of anal high grade squamous intraepithelial lesions among HIV positive and HIV negative homosexual and bisexual men. *AIDS.* 1998; 12: 495.
6. Bower M., Powles T., Newsom-Davis T., i wsp. HIV-associated anal cancer: Has HAART reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37: 1563-65.
7. Clarke C.A., Glaser S.R., Epidemiologic trends in HIV –associated lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2001; 13: 354-59.
8. Goedert J.J. The epidemiology of AIDS malignancies. *Semin Oncol.* 2000, 27: 390-401.
9. Kersten M.J, Van Oers RH. Management od AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Drugs* 2001; 61: 1301-1315.
10. Powels T., Imami N., Nelson M., Gazzard B., Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002; 16: 531-6.

Choroby przenoszone drogą płciową a zakażenie HIV

Wstęp

Do najczęściej występujących chorób przenoszonych drogą płciową u pacjentów zakażonych HIV należy: kiła, rzeżączka, kłykciny kończyste, nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej.



Liczne badania epidemiologiczne wykazały, że pacjenci zakażeni HIV często chorują na choroby przenoszone drogą płciową, a pacjenci z STD częściej zakażają się

wirusem HIV. Łatwo do zakażenia dochodzi, gdy występują owrzodzenia lub mikrourazy na narządach płciowych. Ryzyko zakażenia HIV w porównaniu do zdrowej populacji zwiększa się z 3,3 do 18,2 razy. Zwiększone ryzyko zakażenia HIV u pacjentów z STD może być związane z immunosupresją towarzyszącą np. kile lub immunostymulacją związaną z zakażeniami wirusami np. HPV czy opryszczki.

W Polsce szczyt zachorowań na STD odnotowano na przełomie lat 60.-70. (ryc. 1). Wtedy też podjęto na szeroką skalę działania epidemiologiczne, które doprowadziły do wyraźnego spadku zachorowań na STD.

Podobnie jak w większości krajów zachodnich w Polsce obserwuje się wzrost zachorowań na kłykciny kończyste narządów płciowych i odbytu, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Istnieje ścisły związek pomiędzy zakażeniami wirusem HPV a rozwojem zmian nowotworowych. Rak szyjki macicy stanowi drugi co do częstości występowania nowotwór u kobiet. Rak szyjki macicy został zaliczony do chorób wskaźnikowych AIDS.

W Polsce niska rejestracja chorób przenoszonych drogą płciową (ryc. 1) może wynikać z tego, że nie wszystkie przypadki są rejestrowane (prywatne gabinety, brak ubezpieczenia, migracja pacjentów ze wschodu). Od lat 90. wyraźne zagrożenie epidemiologiczne obserwuje się na terenie wschodniej Polski, o czym świadczą dane dotyczące zapadalności na kiłę i rzeżączkę.

Odsetek cudzoziemców i ich partnerów seksualnych wśród ogółu pacjentów leczonych z powodu chorób wenerycznych w województwach wschodniej Polski w latach 1993-1997 wahał się od 14,3% do 50,1 % w przypadku kiły i od 8,5 % do 42,2 % rzeżączki. Od kilku lat obserwuje się wyraźny wzrost zachorowań na choroby przenoszone drogą płciową u pacjentów zakażonych HIV.

Rekomendacje diagnostyczne

Zalecenia:

- **Wszyscy nowo rejestrowani pacjenci zakażeni HIV powinni mieć przeprowadzony wywiad dermatologiczno-wenerologiczny.**
- **Wywiad dotyczy:** drogi zakażenia, kontaktów seksualnych, przebytych chorób wenerycznych, zakończonej i niezakończonyj kontroli serologicznej, chorób alergicznych, wypalanych papierosów, narkotyków, ciąży.
- **Badanie przedmiotowe dotyczy:** skóry, węzłów chłonnych i okolic narządów moczowo-płciowych.
- **Wszyscy pacjenci zakażeni HIV powinni mieć wykonane profilaktycznie co 6 miesięcy odczyny serologiczne.**
- **Zaleca się wykonanie odczynów serologicznych (VDRL, FTA-ABS) u pacjentów, u których rozpoznaje się jedną z chorób STD (dwukrotnie – 0 lub 2 miesiące od rozpoznania STD).**

I. Kiła (Lues, syphilis)

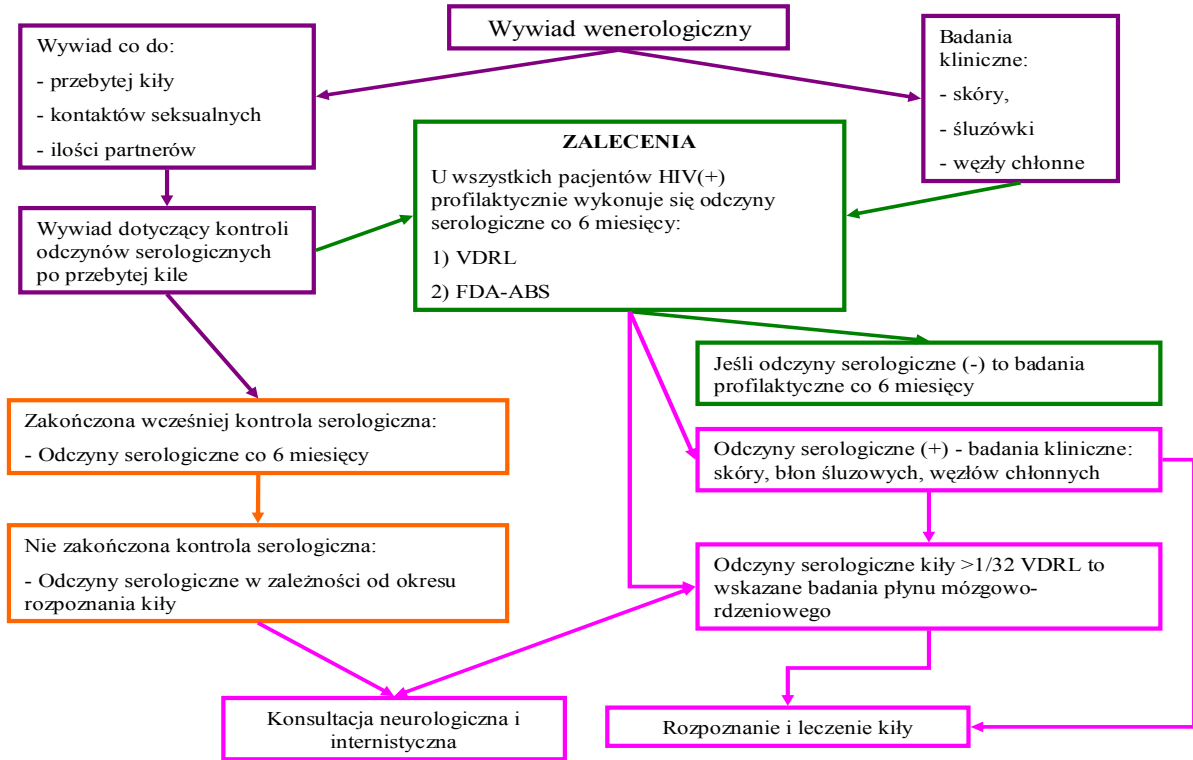
Wywołuje ją krętek błądy (*Treponema pallium*), okres wylegania: 3-4 tygodnie.

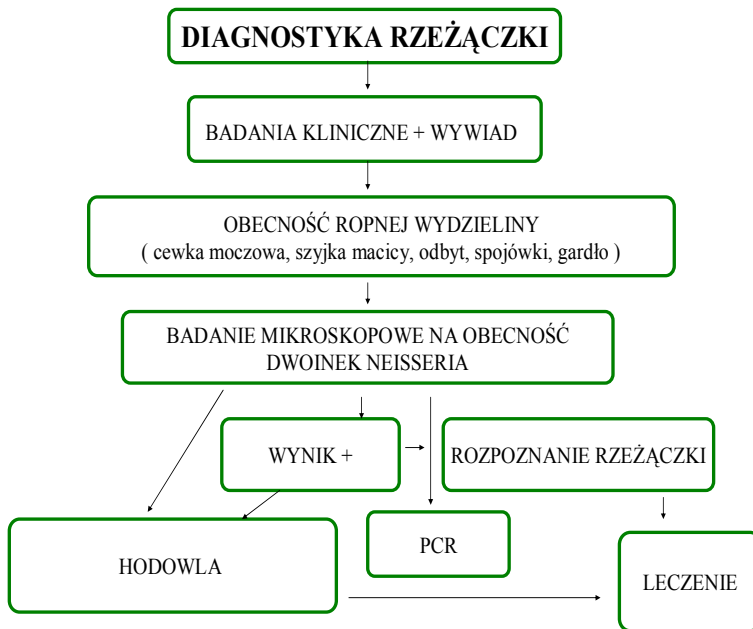
Do zakażenia dochodzi drogą kontaktów płciowych. Kiła cechuje się wieloletnim przebiegiem z następującymi po sobie okresami objawowymi i bezobjawowymi, może przebiegać w sposób utajony, ulegać samowyleczeniu lub wywoływać poważne zmiany narządowe. Zakażenie krętkiem bładym dotyczy każdej tkanki i może przenosić się z matki na

płód. Kiła należy do najczęściej spotykanych chorób przenoszonych drogą płciową obserwowanych u pacjentów zakażonych HIV.

- Zakażenie HIV może zmienić przebieg kiły
- Kiła II okresu może występować z kiłą I okresu
- Wcześnie obserwuje się objawy kiły złośliwej z zajęciem OUN i zajęciem nerwów czaszkowych
- W kile II okresu odczyny serologiczne mogą być bardzo wysokie lub ujemne

DIAGNOSTYKA KIŁY





II. Rzeżączka (Gonorrhoea)

jest drugą co do częstości występowania chorobą przenoszoną drogą płciową. Wywołuje ją Gram-ujemna dwoinka (*Neisseria gonorrhoeae*). Rzeżączka w większości przypadków jest zakażeniem miejscowym ograniczającym się do cewki moczowej u mężczyzn, szyjki macicy i cewki moczowej u kobiet, odbytu i worka spojówkowego u mężczyzn i kobiet. Objawy zakażenia rzeżączką to:

- wydzielina ropna, śluzowo-ropna
- objawy dysurii (ból, pieczenie w trakcie oddawania moczu)
- zaczerwienienie i obrzęk ujścia cewki moczowej u kobiet tarczy szyjki macicy
- wywiad wskazujący na okres wylegania choroby u mężczyzn
- (2-8 dni) u kobiet dłuższy (7-14 dni)

W każdym przypadku krew na VDRL + FTA – ABS (0-1 lub 2 miesiące)

Powikłania rzeżączki u mężczyzn

- rzeżączkowe zapalenie najądrza
- gruczołu krokowego
- gruczołów Tysona
- zapalenie pęcherzyków nasiennych

Powikłania rzeżączki u kobiet

- rzeżączkowe zapalenie gruczołu Bartholina
- zakażenie gruczołów Skene'a
- zapalenie rzeżączkowe pochwy i sromu, cewki moczowej

Powikłania rzeżączkowe wspólne dla obu płci

- rozsiane zakażenie rzeżączkowe
- zespół stawowo-skrótny
- zapalenie stawu kolanowego
- zapalenia innych stawów z artralgią

III. Wirus brodawczaka ludzkiego (Human papillomavirus-HPV)

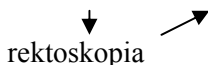
Wirusy (typ 6,11) odpowiedzialne są za łagodne rozrosty naskórka i błon śluzowych, mogą tworzyć przerosłe, uszypułowane twory brodawkowe o kalafiorowatej powierzchni. Typowe umiejscowienie u mężczyzn to okolica cewki moczowej, wędzidełka, żołądki, wewnętrznej blaszki napletka, worka mosznowego i odbytu. U kobiet okolica sromu, cewki moczowej, szyjki macicy i odbytu.

Zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego

UMIEJSCOWIENIE	TYPY HPV	ZMIANY CHOROBY
Srom Prącie Odryt	6,11,42,55 6,11,54 16,34 16,33 16,18	Kłykciny kończyste Kłykciny olbrzymie Buschkego-Lowensteina Bowenoid papulosis Choroba Bowena Rak inwazyjny
Szyjka macicy pochwa	6,11 6,11,42,43,44 16,18,31,33,35,39 45,51,53,56-59,68	Kłykciny płaskie Dysplazje i raki inwazyjne

Diagnostyka kłykcin kończystych

Badanie kliniczne → histopatologia → leczenie



w każdym przypadku krew na VDRL + FTA-ABS (0-1 lub 2 miesiące)

Profilaktyka raka szyjki macicy

Wirusy obdarzone pewnym potencjałem onkogennym (typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 61-68). Odgrywają istotną rolę w powstawaniu raka szyjki macicy, pochwy, sromu, prącia i odbytu.

Dlatego zaleca się:

- badanie ginekologiczne co 6 miesięcy
- cytologia co 6 miesięcy
- kolposkopia co 6 miesięcy
- w przypadku zmian w cytologii i/lub kolposkopii
- typowanie wirusa HPV na:
 - niskoonkogenne: typ 6,11,42,43,44
 - wysokoonkogenne: typ 16,18, 31,45,56
 - szczepionka (jak będzie dostępna)
dla typów 6,18 (Glaxo), dla typów 6,11,16,18 (Merck)

Diagnostyka raka szyjki macicy

Cytologia – wynik prawidłowy – gr. I i II

↓
Badanie kontrolne za 6 miesięcy

↓
Wynik nieprawidłowy

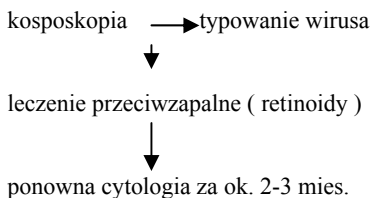
w 2-3 kolejnych badaniach cytologicznych
zmiany typu ASCUS lub L-SIL

↓
kolposkopia → typowanie wirusa

↓
biopsja celowana → leczenie

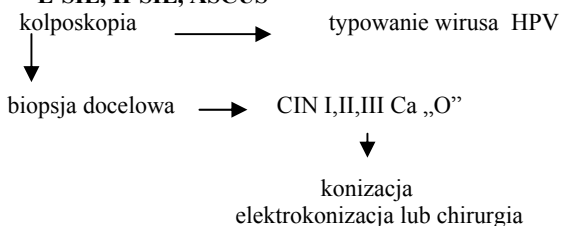
Postępowanie w zmianach łagodnych typu

ASCUS, L-SIL



Przy nasilonych zmianach

L-SIL, H-SIL, ASCUS



IV. Nierzeźączkowe zapalenie cewki moczowej *Nogonococcal urethritis (NGU)*

Jest to zapalenie cewki moczowej, w którym nie stwierdza się zakażenia rzeźączką.

Najczęstszą przyczyną NGU jest zakażenie **Chlamydiami**. Mogą je wywoływać również: *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Herpes simplex* i inne. Okres wylegania waha się od 1 do 3 tygodni. Dominującym objawem jest wyciek z cewki moczowej i dysuria.

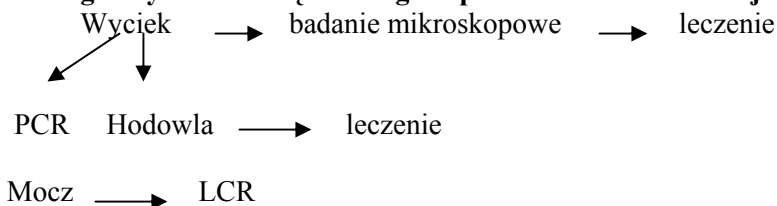
Powikłania u męczyzn

- zapalenia najądrzy
- gruczołu krokowego
- odbytu
- zespół Reitera (zap. stawów, spojówek, cewki moczowej) wspólny dla obu płci

Powikłania u kobiet

- zapalenie szyjki macicy
- zapalenie cewki moczowej
- błony śluzowej macicy
- gruczołu Bartholina

Diagnostyka nierzęzątkowego zapalenia cewki moczowej



W każdym przypadku krew na VDRL + FTA – ABS (0-1 lub 2 miesiące)

Rekomendacje terapeutyczne u zakażonych HIV

I. kiła

Wszystkie postacie kiły współistniejące z zakażeniem HIV należy leczyć jak kiłę ośrodkowego układu nerwowego

- Penicylina krystaliczna 4x6 mln iv przez 10 dni + Penicylina prokainowa po 1,2 mln im przez 20 dni
- Penicylina krystaliczna 4x3-5 mln przez 10-21 dni
- Penicylina krystaliczna 4x5 mln przez 10-14 dni + Doksycyklina 2x100 mg przez 10 dni
- Doksycyklina 2x200 mg przez 28-30 dni
- Erytromycyna 4x500 mg przez 28 dni (ciąża)
- Tetracyklina 4x500 mg przez 28 dni
- Ceftraxon 500 mg 1 dziennie przez 14 dni
- Azytromycyna 1 raz 500 mg przez 10-14 dni

kiła u kobiet ciężarnych zakażonych HIV

Wykonać dwukrotnie w 5 i 8 miesiącu ciąży odczynny:

VDRL, FTA-ABS,

rozpocząć leczenie kiły w zależności od okresu rozpoznania:

- Penicylina krystaliczna 4x6 mln iv przez 10 – 14 dni
- Penicyliną prokainową 20 dni po 1,2 mln im + 10 dni 4x5 mln

- Penicyliny krystalicznej iv
- Erytromycyną 4x500 mg przez 28 dni
- Ceftriakson 1x (250 – 500 mg) im przez 10 dni

profilaktyka kiły u kobiet ciężarnych

Należy zastosować u wszystkich kobiet, które były leczone na kiłę przed ciążą

- Penicylina prokainowa 1,2 mln im przez 20 dni w pierwszym i drugim trymestrze ciąży
- Ciężarne, u których rozpoznano i leczono kiłę w pierwszej połowie ciąży, wskazane jest zastosowanie w drugiej połowie ciąży 20-dniowego leczenia profilaktycznego penicyliną prokainową 1,2 mln/dobę

II. rzeżączka

- Penicylina prokainowa w dawce jednorazowej 4,8 mln im u mężczyzn, przez 2 dni u kobiet
- Inne antybiotyki: **jednorazowo**
- Cefiksyn 400 mg doustnie
- Ceftriakson 125 mg lub 250 mg domięśniowo
- Ofloksacyna 400 mg doustnie (nie stosować u ciężarnych)

III. kłykciny kończyste – HPV

- Podofilotoksyna (0,5% roztwór – Condyline) 2 x dziennie przez 3 kolejne dni, 2-3 tyg. Kuracja
- Podofilina (10-25% roztwór spirytusowy) 2 x tyg. na 2-6 godz., 2-3 tyg. kuracja
- Krioterapia (ciekłym azotem)
- Laseroterapia
- Wycięcie chirurgiczne, elektrokoagulacja, fotokoagulacja
- Imiquimod (Aldara) – 5% krem
- Szczepionka (jak będzie dostępna)

IV. chlamydie (NGU)

- Tetracyklina 500 mg 4 x na dobę, doustnie przez 10 dni
- Doksycyklina 100 mg 2 x na dobę, doustnie przez 10 dni
- Erytromycyna 400-500 mg 4 x na dobę doustnie przez 10 dni (ciąża)
- Azytromycyna (Sumamed) 1000 mg dawce jednorazowej, doustnie

Podsumowanie

Wiele krajów, w tym Polska, realizuje z powodzeniem program walki z chorobami przenoszonymi drogą płciową. Główny nacisk kładzie się na badania profilaktyczne i leczenie kontaktów seksualnych. Na podstawie analizy danych uzyskanych w Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej (ryc. 3) można stwierdzić, jak ważna jest profilaktyka i leczenie chorób przenoszonych drogą płciową u pacjentów zakażonych wirusem HIV.



W Poradni zdiagnozowane zostało:

- 179 przypadków kiły
- 93 rzeżączki
- 62 kiły i rzeżączki
- 231 kłykciny kończyste
- 319 badań w kierunku zakażeń wirusem
- u 104 pacjentek

stwierdzono HPV o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej
- 299 oznaczeń w kierunku chlamydii

w latach 1997-2005 zdiagnozowano:

- CIN I 7
- CIN II 5
- CIN III/CIS 22
- VIN II 1
- VIN III 1

przeprowadzono leczenie:

- Elektrokonizacja 17
- Amputacja szyjki 3
- Usunięcie macicy 11
- Radioterapia 2
- Wycięcie sromu 1

Raka inwazyjnego stwierdzono tylko u 2 pacjentek

Niezwykle ważna dla zwalczania chorób przenoszonych drogą płciową jest znajomość czynników zwiększających ryzyko zachorowań na te choroby: zachowania seksualne, liczba partnerów, przygodne kontakty, preferencje seksualne, nałogi, inne choroby przenoszone drogą płciową.

Wśród pacjentów zakażonych HIV występują wysokie odsetki zakażeń STD, a zakażenie HIV występuje często wśród zakażonych STD. W związku z tym zaleca się, aby wszyscy pacjenci zakażeni HIV byli badani w kierunku STD, a pacjenci z STD w kierunku HIV.

Piśmiennictwo

1. Wright T.C. Jr, Ellerbrock T.V., Chiasson M.A., Van Devanter N., Sun X.-W.: Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet. Gynecol.* 1994, 84, 591-597.
2. Dupin N., Yidit R.N. Guyen Y. i wsp.: Syphilis and gonorrhoea in Paris. *AIDS* 2002, 15, 814-815.
3. Duerr A., Kieke B., Warren D., i wsp.: Human papillomavirus associated cervical cytologic abnormalities among women with or are of infection with human immunodeficiency virus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2001, 4, 184, 584-590.
4. Palefsky J.M.: Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr. Opin. Onco* 2003, 15, 382-388.
5. Joseof M.R., Kahn R.H., Weinstock H.S.: Sexually transmitted diseases in incarcerated adolescents. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2006, 19, 1, 44-48.
6. Madan R.P., Keller M.J., Herold B.C.: Prioritizing prevention of HIV and sexually transmitted infections: first-generation vaginal microbicides. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2006, 19, 1, 49-54.
7. Donders G.G.G., Management of genital infections in pregnant women. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2006, 19, 1, 55-61.

8. Shah S., Montgomery H., Smith C., Madge S., Walker P., Evans H., Johnson M., Sabin C.: Cervical screening in HIV-positive women: characteristics of those who default and attitudes towards screening. *HIV Medicine*. 2006, 7, 46-52.
9. Kahn R.H., Mosure D.J., Blank S. i wsp.: Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae prevalence and infection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997-2002. *Sex. Transm. Dis.* 2005, 32, 255-259.
10. Handsfield H.H., Dalu Z.A., Matrin D.H., i wsp.: Gonorrhoea study group: multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Sex. Transm. Dis.* 1994, 21, 107-111.
11. Bush M.R., Rosa C.: Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1994, 84, 61-63.
12. Strickler H.D., Burk R.D., Fazzari M. i wsp.: Natural body and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J. Natl Cancer Inst.* 2005, 97, 577-586.
13. Mazurkiewicz W., Burkacka E.: Zakażenia kiłą i rzeżączką wśród osób uzależnionych od narkotyków oraz homo- i biseksualnych mężczyzn zakażonych HIV. *Seksuologia* 1996, Nr 5-6, 3-8.
14. Palefsky J.M., Holly E.A., Ralston M.L., Arthur S.P., Hogeboom C.J., Darragh T.M.: Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin. Med.*, 1997, 73, 174-180.
15. Zieliński H.: Zapadalność na kiłę i rzeżączkę w 1998 roku. Sprawozdanie Instytutu Wenerologii AM w Warszawie. *Przegl. Dermatol.* 1999, 86, 423-425.

Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV

Ryzyko transmisji wertykalnej HIV wynosi 15-30%, do ~50% u niemowląt karmionych piersią co najmniej przez 6 miesięcy. Ryzyko przeniesienia zakażenia przez karmienie piersią wynosi 14-23%. W Polsce, tak jak w krajach Unii Europejskiej i USA, obowiązuje zakaz karmienia piersią przez kobiety zakażone HIV. Stosowanie leków antyretrowirusowych u kobiety w ciąży, w czasie porodu i u dziecka od pierwszych 6-12 godzin życia przez 4-6 tygodni oraz karmienie sztuczne umożliwia zmniejszenie ryzyka <1%. Warunkiem skutecznego zapobiegania jest wiedza o rozpoznaniu zakażenia HIV u kobiety.

Przeciwciała anti-HIV przechodzą przez łożysko i są obecne w surowicy krwi dziecka do 18. miesiąca życia.

REKOMENDACJE – dotyczą różnych sytuacji:

1. Kobieta HIV(+) planująca ciążę dotychczas nie leczona:

Kontrola morfologii krwi obwodowej, glikemii, AspAT, ALAT, GGTP, fosfatazy alk., VL-HIV, CD4, CD8, serologia *Toxoplasma gondii*, anty HBs, anty HCV, WR.

Zaszczepić przeciwko grypie, HBV, *S.pneumoniae*,

Po 10.-12. tygodniu ciąży rozpocząć HAART. Nie stosować: DDC, EFV, DLV, TPV, ATV, APV, FPV, T-20. O ile nie stwierdzono lekooporności, rekomendowany jest schemat: AZT + 3TC + PI/r, lub AZT+3TC+ NVP. Gdy CD4 >250/ μ L to ryzyko hepatotoksycznego działania Viramune jest wyższe (z ostrym stłuszczeniem i zespołem HELLP włącznie), z reguły zdarza się to w ciągu pierwszych 18 tygodni terapii NVP.

Jeśli stwierdzono oporność na AZT, to należy lek podać dopiero w czasie porodu i następnie noworodkowi jako jeden ze składników profilaktyki.

Jeśli kobieta otrzymywała Zerit, to: w czasie porodu można kontynuować stosowany schemat lub w czasie porodu odstawić Zerit i zastosować dożylnie Retrovir (potem wrócić do Zeritu).

Jeśli VL w 36. tygodniu ciąży <1000 kopii/mL, to ciążę można ukończyć porodem naturalnym. Wg zaleceń europejskich dopiero! gdy VL < 50 kopii/mL (poniżej poziomu wykrywalności) nie wykonuje się cięcia elektywnego. Noworodek od 6.-12. godziny życia powinien otrzymać Retrovir i Epivir przez 4-6 tygodni.

Gdy w 36 Hbd VL – HIV przekracza 1000kopii/mL, to wskazane jest planowe cięcie cesarskie w 38. tygodniu ciąży, przed czynnością skurczową macicy. 3 godziny przed cięciem należy rozpocząć podawanie dożylnie AZT, pozostałe leki doustne podać jak najbliżej zwykłej pory przyjmowania leków.

Noworodek od 6.-12. godziny życia otrzymuje: Retrovir + Epivir przez 4 tygodnie + Viramune jedna/dwie dawki – zgodnie z niżej wymienionymi zaleceniami.

2. Kobieta HIV(+) leczona HAART jeszcze przed ciążą: sytuacja jw. – zmodyfikować schemat tak, by nie zawierał leków teratogennych, ew. przerwa w terapii do ukończenia 12. tygodnia ciąży. Cięcie cesarskie planowe (w 38. tygodniu ciąży, przed czynnością skurczową) rekomendowane, gdy VL HIV>1000kopii/mL, jeśli < 1tys. kopii to poród siłami natury, w czasie porodu dożylny wlew Retroviru. Cięcie cesarskie elektywne jest postępowaniem z wyboru w sytuacji, gdy nie znany jest poziom wirusii HIV z 36. tygodnia ciąży. Zalecenia dla noworodka jw.: AZT + 3TC przez 4 tygodnie + NVP 1 lub 2 dawki.

Każdej kobiecie zakażonej HIV i będącej w ciąży należy zaproponować HAART.

Jeśli kobieta nie wyraża zgody na trzylekową terapię lub istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie będzie przestrzegała zaleceń, należy zastosować Retrovir, pamiętając o ryzyku oporności i że monoterapia nie doprowadza do obniżenia wirusii HIV poniżej poziomu oznaczalności. Dziecko tak leczonej kobiety przez 4 tygodnie ma otrzymać 3-lekową profilaktykę i musi być pod ścisłą opieką lekarską.

W czasie ciąży obowiązuje standardowe monitorowanie terapii tj. kontrola morfologii krwi, AspAT, ALAT, GGTP co 6-12 tygodni, CD4 oraz VL co 12-16 tygodni. Ostatnie badanie VL-HIV musi być wykonane w 36. tygodniu ciąży. Badanie oporności należy wykonać, gdy: leczenie jest nieskuteczne, suboptymalne oraz gdy kobieta została zakażona przez partnera, u którego stwierdzono oporność na leki.

3. Kobieta zakażona HIV otrzymująca w czasie ciąży wyłącznie Retrovir: w 38. tygodniu planowe cięcie cesarskie, Retrovir iv rozpocząć na 3 godziny przed cięciem, noworodek powinien otrzymać Retrovir +Epivir przez 4 tygodnie + Viramune przez 2 tygodnie lub jeśli wysokie ryzyko transmisji Retrovir + Epivir + Kaletra przez 4 tygodnie.

4. Kobieta zakażona HIV nie leczona do czasu porodu: ustalić czas rozpoczęcia porodu, ew. pęknięcia pęcherz płodowego, rozważyć wskazania położnicze do cięcia cesarskiego, jeśli poród fizjologiczny, to nie wykonywać amniotomii, ew. zastosować oksycyrynę w celu skrócenia czasu od odejścia wód (<4h), nie stosować kleszczy, próżniociągu, rodzącej podać Retrovir iv + Epivir p.o. + Viramune p.o. jedną dawkę. Noworodek: AZT + 3TC przez 4 tygodnie + NVP przez 14 dni lub gdy wysokie ryzyko transmisji : AZT+3TC+ LPV/r przez 4 tygodnie.

5. Jeśli kobieta zakażona HIV nie otrzymała leków antyretrowirusowych w czasie ciąży ani porodu, to noworodek jak najszybciej (przed upływem 6.-12. godziny życia) powinien otrzymać Retrovir + Epivir przez 4 tygodnie + Viramune przez 2 tygodnie lub Retrovir + Epivir + Kaletra przez 4 tygodnie.

Profilaktyka u noworodka zależy od ryzyka zakażenia wertykalnego:

- Jeśli matka była leczona antyretrowirusowo i VL-HIV w 36. tygodniu ciąży <50 kopii/mL, poród trwał < 4h od odejścia wód, to noworodek może otrzymać tylko Retrovir (4-6 tygodni) lub z Epivirem (przez 4 tygodnie) – w tym czasie znany jest już wynik pierwszej hodowli HIV.
- Jeśli matka była leczona w ciąży i w czasie porodu tylko ZDV oraz w 36. tygodniu ciąży VL < 1000kopii/mL i poród trwał < 4h od odejścia wód, to dziecko otrzymuje AZT+3TC przez 4 tygodnie.

Dziecko otrzymuje AZT + 3TC przez 4 tyg. + NVP przez 2 tygodnie, jeśli:

- w 36. tygodniu ciąży VL >1000 kopii/mL lub nieznana wiremia
- obciążony poród: >4h od odejścia wód lub krwawienie przed porodem lub wykonano amniotomię lub zastosowano kleszcze, próżniociąg
- profilaktykę zastosowano dopiero w czasie porodu lub tylko u noworodka

Jeśli wystąpił więcej niż jeden z ww. czynników ryzyka, to noworodek powinien otrzymać Retrovir + Epivir + Kaletę przez 4 tygodnie.

Dawkowanie leków antyretrowirusowych stosowanych u noworodków w ramach profilaktyki transmisji wertykalnej:

Retrovir (AZT) – 1 opakowanie syropu = 200 ml, 1 ml = 10 mg;

- *Noworodki donoszone – 2 mg/kg/dawkę p.o. co 6 h lub 1,5 mg i.v. co 6 h przez 4-6 tygodni (czas stosowania zależy od prawdopodobnego ryzyka zakażenia oraz od tolerancji leku)*
- *Wcześnieiki – mają większą niedojrzałość enzymatyczną wątroby i dłuższy czas wydalania AZT.*

Urodzone \geq 30 tyg. ciąży – 2 mg/kg p.o. (lub 1,5 mg/kg i.v.) co 12 h przez 2 tygodnie, następnie 2 mg/kg p.o. (1,5 mg/kg i.v.) co 8 h do ukończenia 4-6 tygodni.

Urodzone < 30 tyg. ciąży – 2 mg/kg p.o. co 12 h lub 1,5 mg/kg i.v. co 12 h przez 4 tygodnie, następnie 2 mg/kg p.o. (1,5 mg/kg i.v.) co 8 h do ukończenia 6 tygodni.

Viramune (NVP) – 1 opakowanie zawiesiny = 240 ml, 1 ml = 10 mg;

- Jeżeli w czasie porodu zastosowano u matki Viramune (1 tabl. 200 mg) i dziecko urodziło się po \geq 1 godzinie od podania leku rodzącej, to noworodek między 48. a 72. godziną życia powinien otrzymać oprócz Retroviru także 1 dawkę Viramune (syrop) 2mg/kg – jednorazowo.

- Jeśli Viramune podano na < 1 godzinę przed urodzeniem dziecka, to należy podać noworodkowi Viramune tak szybko jak to możliwe (2mg/kg), a potem drugą dawkę między 48. a 72. godziną życia.
- Jeżeli matka nie otrzymywała Viramune, to noworodek powinien otrzymać jak najszybciej pierwszą dawkę (2mg/kg) i drugą w trzeciej dobie życia.
- Jeśli ryzyko transmisji jest wysokie, to noworodek od pierwszej doby otrzymuje NVP 2m/kg 1x dziennie przez 14 dni.

Epivir (3TC, lamiwudyna) – 1 op. = 240 ml, 1 ml = 10 mg; dawka: 2mg/kg/12 h doustnie.

Kaletra (lopinawir + rytonawir, LPV+RTV, LPV/r), syrop,
1 fl. = 60 ml, 1 ml = 80 mg LPV i 20mg RTV;

Dawka dla noworodka: 300 mg LPV/75 mg RTV/m² /12 h

Niezależnie od rodzaju stosowanej profilaktyki w oddziale noworodkowym obowiązuje standard postępowania z dzieckiem matki zakażonej HIV:

- Dokładne obmycie noworodka jak najszybciej po urodzeniu.
- Odessanie z górnych dróg oddechowych zaaspirowanych wód płodowych.
- Rozpoczęcie w ciągu 24 godzin po porodzie profilaktyki.
- Zakaz karmienia piersią.
- W ciągu pierwszych 24 godzin życia: szczepienie przeciwko wzv B, u dzieci matek HBsAg (+) łącznie z immunoglobuliną anty HBs (w ciągu 12 h). Nie należy szczepić BCG – szczepienie BCG jest bezwzględnie przeciwwskazane u dzieci zakażonych HIV. Decyzję o szczepieniu BCG należy podjąć po wykluczeniu zakażenia HIV i wykonaniu próby tuberkulinowej.
- W pierwszych 2 dobach życia kontrola morfologii krwi obwodowej.
- Do 5. doby życia – pierwsze badanie w kierunku zakażenia HIV. Dalszą diagnostykę należy uzgodnić z ośrodkiem prowadzącym opiekę nad dziećmi matek HIV(+).

Rozpoczęcie zapobiegawczego stosowania leków antyretrowirusowych nie wpływa na badania diagnostyczne. Pierwsze badania należy wykonać w ciągu pierwszych 5 dni życia noworodka, są to: morfologia krwi obwodowej z rozmazem, oznaczenie liczby limfocytów CD4 i CD8, hodowla wirusa, PCR HIV. Krew musi być pobrana sterylnie, nie z pepowiny i w ciągu 24 godzin należy ją przetransportować do

laboratorium. Diagnostykę wczesną u wszystkich noworodków i niemowląt w Polsce prowadzi Pracownia Diagnostyki Molekularnej Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie (tel. 022 33 55 238).

Przyjmowanie leków antyretrowirusowych przez ciężarną, a następnie – noworodka wiąże się z ryzykiem wczesnej, głębokiej niedokrwistości. Noworodki objęte profilaktyką powinny mieć skontrolowaną morfologię krwi w drugiej dobie życia, przed wypisem z oddziału noworodkowego, a potem nie później niż w 14. dobie życia. W zapobieganiu niedokrwistości należy wcześniej stosować preparaty żelaza i kwas foliowy. Pogłębianie się niedokrwistości jest wskazaniem do stosowania rekombinowanej erytropoetyny, może być konieczne uzupełniające przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych.

Stosowanie trzylekowej profilaktyki u dziecka wymaga, poza badaniami diagnostycznymi w kierunku zakażeń wertykalnych, monitorowania glikemii, funkcji wątroby i nerek.

Piśmiennictwo

1. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the united States. November 2005, <http://AIDSinfo.nih.gov>.
2. Supplement Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy, November, 200, <http://AIDSinfo.nih.gov>.
3. Tung MY., Khan W., Hawkins D.A.: The clinical outcome of using Saquinavir hard-gel capsules/rotonavir (SQV/r) with 2 nucleosides (NRTIs) in HIV-infected pregnant women. Abstract PE14.2/2, abstract book 1-th European AIDS conference/EACS, November 2005, 120.
4. Sharland M., Blanche S., Castelli G. i wsp. : PENTA guidelines fort he use antiretroviral therapy,2004.HIV medicine,2004,5,(suppl.2), 61-86.
5. PENTA Steering Committee Meeting, December 2005.
6. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric infection. November 2005, <http://aidsinfo.nih.gov>.
7. Marczyńska M., Szczepańska – Putz M.: Zasady postępowania z noworodkiem i niemowlęciem matki zakażonej HIV. 2001, Postępowanie Zapobiegawcze i diagnostyczne w Przypadku Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS, obowiązujące standardy postępowania dla pracowników medycznych, wyd. III , 55-56.
8. Marczyńska M., Szczepańska-Putz M., Popielska J.: Management and diagnostics of the child born to HIV infected mother in Poland. Medycyna Wieku Rozwojowego. 2003, VII, 4 (1), 469-477.

*Sabina Dobosz,
Magdalena Marczyńska*

Diagnostyka dzieci matek zakażonych HIV

Dzieci urodzone przez matki zakażone HIV powinny być objęte opieką ośrodków prowadzących wczesną diagnostykę zakażenia wertykalnego HIV. Niezależnie od informacji o współzakażeniu HIV/HCV i/lub HBV u matki, dzieci te należy równolegle diagnozować w kierunku wertykalnych zakażeń wirusami hepatotropowymi (HCV, HBV). Ze względu na to, że matczyne przeciwciała klasy IgG (anty-HIV, anty-HCV) przechodzą przez łożysko, diagnostyka zakażeń wertykalnych opiera się na badaniach wirusologicznych. Przeciwciała anty-HIV mogą być obecne u dziecka do 18. do 24. m.ż., przeciwciała anty-HCV do 12. miesiąca życia. Schemat badań diagnostycznych został dostosowany do obowiązujących standardów diagnostyki wertykalnego zakażenia HIV, HCV, HBV.

Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci do 18.–24. miesiąca życia oparta jest na: hodowli wirusa, oznaczeniu materiału genetycznego wirusa metodą PCR, oznaczeniu antygeny p24 HIV, ocenie liczby limfocytów T CD4+. Pierwsze badania należy wykonać w ciągu pierwszych dni życia w oddziale noworodkowym (do 5. doby życia). Zakażenie HIV rozpoznawane jest na podstawie dwukrotnego stwierdzenia obecności wirusa, testem potwierdzenia może być ocena replikacji HIV (VL HIV-RNA). Wykluczenie zakażenia HIV u dziecka następuje na podstawie dwukrotnych negatywnych wyników badań wirusologicznych wykonanych powyżej 30. dnia życia (jedną lub więcej z wyżej wymienionych metod).

U dzieci > **24. miesiąca** życia diagnostyka polega na dwukrotnym oznaczeniu przeciwciał anty-HIV w testach immunoenzymatycznych i potwierdzenie wyniku testem referencyjnym (Western-blot) lub metodami wirusologicznymi.

Diagnostyka wertykalnego zakażenia HCV u dziecka w pierwszym roku życia opiera się na oznaczeniu materiału genetycznego

wirusa (HCV-RNA) metodą RT-PCR. Zakażenie HCV rozpoznaje się na podstawie co najmniej dwukrotnej obecności HCV-RNA w pierwszym roku życia (w tym jedno > 6. miesiąca życia) i/lub obecności przeciwciał anti-HCV u dziecka powyżej 12. miesiąca życia. Ze względu na zjawiska: wiremii przejściowej, okresowej obecności HCV-RNA w surowicy, braku serokonwersji do anti-HCV – czas obserwacji (do pełnego wykluczenia zakażenia) powinien być co najmniej 24-miesięczny. W przypadkach niejasnych diagnostycznie obserwacja powinna być wieloletnia, konieczne są kilkakrotne badania anti-HCV i HCV-RNA w surowicy oraz badanie HCV-RNA w mononuklearach krwi obwodowej (PBMC).

Wertykalne zakażenie HBV. W przypadku współistnienia zakażenia HBV u matki, dziecku należy w pierwszej dobie życia podać immunoglobulinę anti-HBs (HBIG) oraz pierwszą dawkę szczepienia przeciwko wzv-B. Diagnostyka zakażenia HBV opiera się na co najmniej dwukrotnym oznaczeniu HBsAg (w 2. i 6. miesiącu życia). W przypadku dodatnich wyników dziecko wymaga dalszej opieki i rozszerzonej diagnostyki (oznacza się HBeAg, anti-HBc IgM, HBV-DNA, aktywność ALT).

U wszystkich dzieci urodzonych przez matki zakażone HIV pierwsze badania powinny być wykonane w oddziałach noworodkowych. Kolejne badania przeprowadzane są w ośrodkach zajmujących się wertykalną diagnostyką HIV (po wcześniejszym uzgodnieniu terminu). Dzieci matek objętych profilaktyką HIV powinny mieć wykonane badanie morfologii krwi obwodowej **do 2. doby i w 2. tygodniu** życia.

Schemat badań diagnostycznych wertykalnych zakażeń HIV, HCV, HBV

Wiek dziecka Badanie	1- 5 doba życia	10- 14 doba życia	30 dni życia	2 - 3 mies.ż.	7 mies.ż.	> 12 mies.ż.
Badanie przedmiotowe	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Neurolog – ocena rozwoju psycho- motorycznego				✓	✓	✓
Morfologia krwi obwodowej	✓	✓	✓	✓		
Antygen p24, PCR HIV, hodowla wirusa	✓		✓	✓		
HCV-RNA				✓	✓	✓*
ALT		✓		✓	✓*	✓*
Przeciwciała anti-HCV		✓				✓*
Wartość limfocytów T CD4+ i CD8+	✓		✓	✓		
Przeciwciała anti-HIV						✓*
Antygen HBs				✓	✓	
HBV-DNA, HBeAg anty- HBe IgM,					✓*	

Symbolem ✓* – oznaczono badania, które należy powtórzyć w przypadku stwierdzenia odchyień w wynikach badań wykonanych u dziecka w pierwszym półroczu życia. Przeciwciała anti-HIV oznacza się w 12. i jeżeli są obecne w 18. i 24. miesiącu życia. HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe IgM – wykonuje się w przypadku stwierdzenia HBsAg(+).

Piśmiennictwo

1. Marczyńska M.: Zapobieganie transmisji wertykalnej HIV, opieka nad dziećmi zakażonymi. *Ordynator Leków*. Vol. 4. 2004; 5(31): 36-39.
2. Pembrey L., Newell M.L., Tovo P.A.: The management of HCV infected pregnant women and their children European Paediatric HCV Network. *J Hepatol*. 2005; 43(3): 515-25.
3. Alter M.J., Kuhnert W.L., Finelli L.: Guidelines for laboratory testing and results reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR*, 2003; 52 (RR03): 1-16.
4. Feigin R.D. i wsp.: *Text book of pediatric infectious diseases*. 5th edition. 2004.
5. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society (CPS): Vertical transmission of hepatitis C virus: current knowledge and issues. *Paediatric & Child Health*. 1997; 2(3): 227-31. Revision in progress 2005.
6. Jerome K.R., Gretch D.R. Laboratory approaches to the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004; 50(1): 9-20.
7. Brook M.G.: Summary of BHIVA guidelines for HIV and hepatitis B or C co-infection. *J HIV Ther*. 2003 Nov; 8(4):85-8.
8. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR*. 2006, Feb 17; 55(6):158-9.
9. Sharland M., Blanche S., Castelli G. i wsp.: PENTA guidelines for the use antiretroviral therapy, 2004. *HIV medicine*, 2004, 5,(suppl.2), 61-86.
10. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric infection. November 2005, <http://aidsinfo.nih.gov>

Leczenie dzieci zakażonych HIV

Obecnie w Polsce leczonych jest 109 dzieci, 60,5% w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM w Warszawie (od 1987 r. leczono 80 dzieci). Zalecenia terapeutyczne u dzieci ulegają zmianom równie szybko jak u pacjentów dorosłych. Obecnie dla dzieci dostępne są następujące leki:

NRTI: Retrovir (AZT), Epivir (3TC), Videx (ddI), Zerit (d4T), Ziagen (ABC), Emtriva (FTC) – dostępne w formie roztworu, zawiesiny dla dzieci; Hivid (ddC) – tabletki, tylko dla dzieci > 13. r.ż.

NtRTI : Viread (TDF) – tabletki (można kruszyć) > 2. r.ż.

NNRTI : Viramune (NVP) – zawiesina, tabletki, Stocrin (EFV) > 3. r.ż.

PI: Viracept (NFV) – zawiesina, tabletki – znacznie wyższe dawki niż dla młodzieży i dorosłych!; Kaletra (LPV/r) – syrop i kapsułki, tabletki nie podzielne; Norvir (RTV) tylko do wzmacniania; Crixivan (IDV) > 2. r.ż., dla dzieci, które mogą łykać kapsułki, Aptivus (TPV) – dla dzieci z wielolekową opornością; Agenerase (APV)/Lexiva (FPV) i Reyataz (ATV) > 4 r.ż., Invirase/Fortovase (SQV) – > 16. r.ż.

Inhibitory Fuzji: Fuzeon (T-20) – od 6. r.ż.

Leki, które mogą być stosowane 1x dobę: ddI, 3TC, ABC, FTC, TDF, EFV, ATV/r.

Nie należy stosować łącznie: AZT+d4T (antagonizm), d4T+ddI (toksyczność), 3TC+FTC (~te same leki), EFV+NVP, ATV+IDV (hyperbilirubinemia), APV lub FPV+LPV/r (↓poziomy obu leków), APV+FPV (~te same leki).

Uwaga na łączne stosowanie : TDF+ddI_{EC} (↑poziom ddI), EFV+IDV (↓poziom IDV), EFV+LPV/r (↓poziom LPV), EFV+RTV (↑poziom obu leków), EFV+APV (↓poziom APV), EFV+ATV (↓poziom ATV), EFV+SQV (↓poziom SQV), NVP+LPV/r (↓poziom LPV), NVP+IDV (↓poziom IDV), NVP+SQV (↓poziom SQV), NFV+SQV (↑poziom NFV).

Pierwszy autorski program leczenia został zaaprobowany przez MZ w 1998 r., od tego czasu podlega on stałym modyfikacjom. Obecny program

powstał na podstawie doświadczeń własnych, możliwości realizacji w Polsce oraz rekomendacji europejskich (PENTA), amerykańskich i WHO. Wskazania do rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego u dzieci zakażonych HIV oparte są o klasyfikacje CDC i WHO dla regionu Europy. Klasyfikacja CDC jest niezmienną od 1994 r.

Klasyfikacja kliniczna WHO :

1. stopień zaawansowania klinicznego:

bez objawów lub z przewlekłym powiększeniem węzłów chłonnych (>1 cm, w ≥ 2 nie związanych ze sobą miejscach)

2. stopień zaawansowania klinicznego:

- powiększenie wątroby i śledziony
- zapalenie skóry z grudkowo-pęcherzykowymi swędzącymi zmianami
- grzybica paznokci
- zapalenie kącików ust, zapalenie czerwieni wargowej z odbarwieniem, z reguły odpowiadające na leczenie przeciwgrzybiczne, ale nawracające
- brzeżne zapalenie dziąseł z zaczerwienieniem, ze skłonnością do krwawienia
- rozległe (obejmujące >5% powierzchni ciała) brodawki wirusowe
- rozsiany (>5% powierzchni ciała) mięczak zakaźny
- nawracające owrzodzenie jamy ustnej (co najmniej 2 w ciągu 6 miesięcy)
- powiększenie ślinianek o nieustalonej przyczynie (z reguły niebolesne, może samoistnie ustępować i nawracać)
- półpasiec
- nawracające infekcje górnych dróg oddechowych

3. stopień zaawansowania klinicznego:

- średniego stopnia niedożywienie bez ustalonej przyczyny – ubytek wagi, obniżenie wagi w stosunku do wieku o co najmniej 2 odchylenia standardowe
- przewlekła biegunka (trwająca 14 dni lub dłużej) o nieustalonej przyczynie, nie odpowiadająca na standardowe leczenie
- gorączka o nieustalonej przyczynie, trwająca ponad 1 miesiąc, o torze ciągłym lub przerywanym, bez odpowiedzi na antybiotykoterapię

- przewlekła/nawracająca kandydoza jamy ustnej u dziecka powyżej 6. tygodnia życia
- leukoplakia włochata
- gruźlica węzłów chłonnych z jednej okolicy, z efektem terapeutycznym po miesiącu stosowania standardowej terapii przeciwgruźliczej
- gruźlica płuc
- ciężkie nawracające zapalenia płuc (dwa epizody: aktualny i sprzed 6 miesięcy)
- martwicze, wrzodziejące zapalenie dziąseł/jamy ustnej/ozębnej
- objawowe limfocytarne zapalenie płuc
- przewlekłe zmiany w płucach związane z zakażeniem HIV (z rozstrzeniami włącznie)
- przewlekła niedokrwistość ($Hb < 8 \text{ g/dL}$) /leukopenia ($< 0,5 \times 10^9 /L$) /małopłytkowość ($< 50 \text{ tys./mL}$)

4. stopień zaawansowania klinicznego:

- zespół wyniszczenia
- pneumocystozowe zapalenie płuc
- ciężkie nawracające zakażenia bakteryjne z wyjątkiem zapalenia płuc
- przewlekła opryszczka trwająca ponad miesiąc
- kandydoza przetyku lub tchawicy, oskrzeli albo płuc
- pozapłucna/uogólniona gruźlica
- mięsak Kaposiego
- CMV retinitis lub CMV innego narządu u dziecka $> 1.$ mies. ż., potwierdzone badaniem histologicznym lub PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego
- toksoplazmoza OUN u dziecka $> 1.$ mies. życia
- kryptokokoza poza płucna
- HIV encefalopatia
- uogólnione nietypowe grzybice
- uogólnione zakażenia prątkami niegruźliczymi
- przewlekła kryptosporidioza (z biegunką)
- chłoniak pierwotny OUN lub B-komórkowy NHL
- postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)
- objawowa nefropatia związana z HIV

- objawowa kardiomiopatia związana z HIV

Jeśli stwierdza się 3 lub więcej objawów z danej grupy klinicznej, to należy traktować to jako progresję kliniczną i kwalifikować dziecko do bardziej zaawansowanej grupy.

Tabela 1. Klasyfikacja immunologiczna (WHO)

Stan immunologiczny	Wartość CD4 zależnie od wieku dziecka			
	<11 mies.	12 - 35 mies.	36 - 59 mies.	≥ 5 lat
	%	%	%	/μL
Bez niedoboru odporności	>35	>30	>25	> 500
Umiarkowany niedobór	30 - 35	25 -30	20 – 25	350 - 499
Zaawansowany niedobór	25 - 30	20-25	15 – 20	200 - 349
Głęboka immunosupresja	<25	<20	<15	< 200 lub <15%

U dzieci z głębokim niedoborem odporności ryzyko progresji do AIDS w ciągu 6 miesięcy wynosi >5%. W naturalnym przebiegu zakażenia u dzieci do 6. m.ż. ryzyko progresji do AIDS przekracza 10%, między 6. a 24. m.ż. – ryzyko progresji do AIDS wynosi 5-10%.

REKOMENDACJE PTN AIDS

Kryteria rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego u dzieci w zależności od wieku:

Wszystkie dzieci w 3. i 4. grupie wg klasyfikacji klinicznej WHO należy leczyć (niezależnie od wieku dziecka i liczby CD4).

w 1. r.ż. – A, B lub C (2., 3., 4. – wg WHO) albo CD4 < 30 % (lub <1500/μL).

>12. ≤ 35. m.ż. – leczyć B i C (3. i 4. wg WHO) lub CD4<20% / <750/ μL oraz 2. stopień kliniczny i 2. immunologiczny (WHO)

> 35. mies.: 3. i 4. stopień (wg WHO) zaawansowania klinicznego lub immunologicznego

lub VL>100 000 kopii/mL

Podjęcie decyzji o **odroczeniu leczenia** oznacza konieczność przestrzegania regularnych badań kontrolnych z oceną CD4 co 4-8 tygodni i VL nie rzadziej niż co 12 tygodni.

U niemowląt nie spełniających kryteriów do rozpoczęcia leczenia obowiązuje badanie kliniczne i kontrola CD4 co 4 tyg.

Zalecany pierwszy schemat terapii:

W pierwszym schemacie terapii u dzieci nie należy stosować D4T.

1. r.ż. (4 leki!): 3 NRTI + NNRTI

AZT+ABC+3TC+NVP – 2 x dziennie

potem w 2. r.ż. gdy VL-HIV<50 kopii/mL przez ≥6 miesięcy, tj. ok. 18.-24. miesiąca życia dziecka uprościć schemat na:

ABC+3TC +NVP – 1 x dziennie

lub 2 NRTI + PI/r : AZT+ 3TC + LPV/r

alternatywne leki w I schemacie: **NRTI**: ddi, FTC;

PI: NFV (wysokie dawki!)

≥1. r.ż. do ukończenia 3 lat:

2 NRTI + NNRTI

ABC + 3TC + NVP lub AZT + 3 TC + NVP lub AZT + ddi + NVP
lub 2NRTI + PI lub PI/r

AZT + 3TC + LPV/r lub AZT + 3TC + NFV (wysoka dawka NFV)

AZT + DDI + LPV/r lub AZT + DDI + NFV (wysoka dawka NFV)

>3 lat: 2 NRTI + NNRTI

AZT (lub ABC) + 3TC (lub ddi) + EFV

lub 2NRTI + PI lub PI/r

AZT (lub ABC) + 3TC (lub ddi) + LPV/r (lub NFV)

Alternatywne leki w schemacie I rzutu:

PI: IDV/r, SQV/r;

NNRTI: NVP

U młodzieży: TDF + 3TC + EFV – terapia 1x/dobę (za PENTA); USA: zalecenia jak dla dorosłych.

Istotne przy odstawianiu, zmianie terapii!: poziom NNRTI – utrzymuje się długo – NVP przez 7-10 dni, EFV przez 14 dni.

Wskazania do zmiany terapii: nietolerancja, działania uboczne leków, nieskuteczność, konieczność uproszczenia schematu w celu poprawy realizacji zaleceń lekarskich.

Nieskuteczność terapii: progresja kliniczna, immunologiczna (u dziecka z głębokim niedoborem odporności spadek CD4 o ≥5%) – wyniki co najmniej 2 badań;

Brak odpowiedzi wirusologicznej:

- Nie uzyskanie spadku VL-HIV o 1,0 log w ciągu 12 tygodni

- Brak spadku wirerii VL<50kopii/mL w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii (u dzieci, których wyjściowa wireria była wysoka czas do spadku <50kopii/mL, może być dłuższy, o ile w kolejnych badaniach stwierdza się stałe obniżanie replikacji).
- Pojawienie się wirerii, gdy w poprzednim badaniu VL<50 kopii/mL – uwaga na tzw. „blip”, jednorazowy wzrost wirerii np. po infekcji, szczepieniu, wynik musi być co najmniej dwukrotny.
- Spadek wirerii i utrzymywanie się replikacji na niskim poziomie.
- Wzrost o 0,7 log u dziecka do 24. mies. życia lub o 0,5 log u dziecka w wieku ≥ 2 lata.

Nieskuteczność terapii jest wskazaniem do oznaczenia oporności przed zmianą schematu. U dziecka z wielolekową opornością zmiana powinna być dokonana wyłącznie po konsultacji.

Zasady profilaktyki pierwotnej (PCP i MAC) zakażeń oportunistycznych nie uległy zmianie. Diagnostyka i leczenie zakażeń oportunistycznych są zawarte w zaleceniach z 2004, MMWR, 4,53 (No.RR-14).

Piśmiennictwo

1. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994, 43,(No. RR-12), 1-10.
2. Recommendations from CDC, NIH and the Infectious Diseases Society of America: Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. MMWR, 2004,53(No.RR-14).
3. Sharland M., Blanche S., Castelli G. i wsp. : PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. HIV Med.,2004,5,(suppl.2)61-86.
4. Marczyńska M., Szczepańska-Putk M., Sarnecki M., Piasek A.: Program leczenia dzieci zakażonych HIV. Problemy HIV i AIDS , 1997, 3, 1, 29 -32.
5. Marczyńska M.: Zakażenie HIV u dzieci w Polsce. Autorski program leczenia. Rozprawa habilitacyjna. Dział wydawnictw AM w Warszawie, kwiecień 2001.
6. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric infection. November 2005, <http://aidsinfo.nih.gov>.

*Jolanta Popielska,
Magdalena Marczyńska,
Sabina Dobosz,
Małgorzata Szczepańska-Putz*

Lipodystrofia u dzieci zakażonych HIV

Lipodystrofia u osób zakażonych HIV to zespół objawów klinicznych przebiegających z obwodową utratą podskórnej tkanki tłuszczowej na twarzy, kończynach i pośladkach i/lub nadmiernym, centralnym gromadzeniem się tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha, karku i piersi u pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku ≥ 3 lata. Nieprawidłową dystrybucję tkanki tłuszczowej u zakażonych HIV dorosłych opisuje się od 1998 roku, a od 1999 r. także u dzieci od trzeciego roku życia (1). Częstość zespołu u dorosłych stwierdzano w 2 – 84% przypadków, u dzieci obserwowano ją u 1 – 33% dzieci zakażonych HIV (2, 3). Zmianom w wyglądzie ciała często towarzyszą dolegliwości takie jak: nudności, obniżona tolerancja wysiłku, łamliwość włosów, łysienie, „spierzchnięte” wargi i/lub sucha skóra, spoczynkowe lub wysiłkowe kurcze kończyn dolnych, drętwienie kończyn, zmniejszona tolerancja zimna oraz nieprawidłowości metaboliczne pod postacią: zaburzeń w lipidogramie (podwyższenie stężenia trójglicerydów, całkowitego cholesterolu i LDL-cholesterolu oraz obniżenie stężenia HDL-cholesterolu) oraz w gospodarce węglowodanowej (podwyższenie stężenia glukozy, cukrzyca, oporność na insulinę) (1).

Ocena wartości parametrów biochemicznych powinna być oparta na wiarygodnych wartościach referencyjnych. Aktualnie brak jest wystandaryzowanych norm stężeń lipidów dla dzieci. Wartości referencyjne zawarte w podręcznikach polskich, amerykańskich lub piśmiennictwie amerykańskim i europejskim różnią się znacznie między sobą (4, 5). Zgodnie z zaleceniami CDC przyjęto normy wg The National Cholesterol Education Program (NCEP), przedstawione w tabeli 1.

Lipodystrofia, ale przede wszystkim zmiany metaboliczne, które jej towarzyszą, mogą prowadzić do wczesnego rozwoju miażdżycy oraz jej konsekwencji: powikłań sercowo-naczyniowych (zawałów serca, choroby nadcisnieniowej), a także cukrzycy z jej długofalowymi skutkami,

zagrożającej życiu kwasicy mleczanowej, osteopenii i osteoporozы (6, 7, 8).

Patogeneza występowania lipodystrofii jest wieloczynnikowa. Najważniejszym czynnikiem powodującą nieprawidłową dystrybucję tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia metaboliczne jest wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe (HAART). Kliniczne objawy lipodystrofii, w mechanizmie toksyczności mitochondrialnej, powodują przede wszystkim nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), spośród nich największym ryzykiem obarczone są tak zwane „d” NRTI – nukleozydowe analogi z literą „d” w nazwie, tj. d4T (stawudyna), ddI (dydanozyna) i ddC (dideoxycytydyna) (7, 9). Zaburzenia metaboliczne wiąże się przede wszystkim ze stosowaniem inhibitorów proteazy (PI) (7).

Rekomendacje PTN AIDS:

Diagnostyka lipodystrofii:

- **Przed leczeniem – wywiad rodzinny: zespół metaboliczny, cukrzyca, miażdżyca, choroby układu krążenia (nadciśnienie, zawał).**
- **Przed leczeniem („0”) i co 12-24 tygodni – wywiad dotyczący dolegliwości.**
- **Przed leczeniem („0”) i co 12 tygodni – badanie przedmiotowe z uwzględnieniem klinicznych objawów lipodystrofii. Lipodystrofię rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia co najmniej jednego objawu „dużego” i dwóch „małych”.**

Objawy „duże”: utrata tkanki tłuszczowej na twarzy, kończynach lub pośladkach, otłuszczenie na brzuchu, otłuszczenie na karku, obecność tłuszczaków, palców paleczkowatych.

Objawy „małe”: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, cechy przedwczesnego dojrzewania płciowego, nudności, obniżona tolerancja wysiłku, łamliwość włosów, łysienie, „spierzchnięte” wargi i/lub sucha skóra, spoczynkowe lub wysiłkowe kurcze kończyn

dolnych, drętwienie kończyn, zmniejszona tolerancja zimna.

Badaniami pomocnymi w rozpoznaniu mogą być: badania antropometryczne, badanie densytometryczne (DEXA), rezonans magnetyczny (NMR) i tomografia komputerowa (CT), ocena zawartości tkanki tłuszczowej metodą impedancji elektrycznej, USG trójwymiarowe. Ograniczenia powyższych metod wynikają z: braku dostępnych norm u dzieci (z uwzględnieniem wieku, płci, rasy i stanu odżywienia), braku możliwości zróżnicowania tkanki tłuszczowej trzewnej od podskórnej oraz narażenia na duże dawki promieniowania.

- Przed włączeniem leczenia, przed każdą zmianą terapii i następnie co 6 miesięcy – glikemia, cholesterol całkowity, trójglicerydy, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, ew. insulinooporność, kwas mlekowy w surowicy krwi. Badania muszą być wykonane na czczo (w trakcie hospitalizacji).
- Przed leczeniem i przy każdej wizycie kontrolnej – pomiar ciśnienia tętniczego krwi.
- Przed leczeniem i 1 x w roku: EKG, ECHO serca.
- Ocena drożności naczyń krwionośnych (badanie USG z oceną przepływów) – w razie potrzeby.

Leczenie:

Dotychczas brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia lipodystrofii zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Nie należy stosować stawudyny (D4T) w leczeniu pierwszego rzutu i unikać skojarzenia D4T z DDI (5, 7, 10).

→ W leczeniu lipodystrofii i zaburzeń metabolicznych zaleca się przez 6-12 miesięcy stosowanie diety i ćwiczeń.

- Zmiana diety na niskotłuszczową oraz niskowęglowodanową; dieta nie może być niedoborowa, która uniemożliwiłaby prawidłowe dojrzewanie dziecka,
- Zwiększenie aktywności fizycznej – ćwiczenia ogólnorozwojowe (pływanie, aerobic) (9, 10).

→ W przypadku braku poprawy po 6-12 miesiącach lub u pacjentów z wysokim ryzykiem zapalenia trzustki, konieczne mogą być:

- Zmiana leczenia na bardziej bezpieczny schemat terapeutyczny, z uwzględnieniem stanu klinicznego i immunologicznego pacjenta oraz zachowania ewentualnych przyszłych opcji terapeutycznych (5).

- Odstawienie leczenia antyretrowirusowego, z uwzględnieniem stanu klinicznego i immunologicznego pacjenta oraz zachowania ewentualnych przyszłych opcji terapeutycznych (5).
- Zastosowanie leków poprawiających profil lipidowy.

Do stosowania u dzieci dopuszczono aktualnie dwie statyny (5). Preferowana jest prawastatyna (powyżej 8. r.ż.), alternatywnie może być stosowana atorwastatyna (powyżej 10. roku życia). Dawkowanie prawastatyny: u dzieci w wieku 8-13 lat – 20 mg/dobę, u dzieci w wieku 14-18 lat – 40 mg/dobę (dawkowanie zalecane przez producenta). Atorwastatyna badana była u dzieci powyżej 10. r.ż. Stwierdzono bezpieczeństwo dawek 10-20 mg/dobę. Początkowo w leczeniu prawastatyną i atorwastatyną należy stosować najniższe możliwe dawki, a następnie monitorować odpowiedź na leczenie co 4-6 tygodni. Leczenie uznaje się za skuteczne, gdy: stężenie cholesterolu całkowitego osiągnie wartość < 170 mg/dL, LDL-cholesterolu < 130 mg/dL, a trójglicerydów < 150 mg/dL. Przed rozpoczęciem leczenia statynami, a następnie co 12 tygodni oraz w przypadku konieczności zwiększania dawek statyn, należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i poziom kinazy kreatynowej. Brak jest długofalowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania statyn u dzieci.

Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia poprawiającego metabolizm glukozy i zwiększającego wrażliwość insulinową u dzieci (5).

Tabela 1: Klasyfikacja hiperlipidemii u dzieci wg NCEP

Poziom	Cholesterol całkowity	LDL – cholesterol	Trójglicerydy
Wysoki	>200mg/dL	>130 mg/dL	>200 mg/dL
Graniczny	170 – 199 mg/dL	110-129 mg/dL	
Akceptowany	<170 mg/dL	<110 mg/dL	<200 mg/dL

Piśmiennictwo

- 1 European Paediatric Lipodystrophy Group.: Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. AIDS., 2004, 18, 1443-1451.
- 2 Babl FE., Regan A.M., Pelton S.I.: Abnormal body fat distribution in HIV-1-infected children on antiretrovirals. Lancet., 1999, 353, 1243-1244.

- 3 Jaquet D., Levine M., Ortega-Rodriguez E. i in.: Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS.*, 2000, 29, 14, 2123-2128.
- 4 Krawczyński M.: *Norma kliniczna w pediatrii*. wyd. PZWL, Warszawa, 2005.
- 5 Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children – National Resource Center at the Françoise – Xavier Bagnoud Center, UMDJ, HRSA, NIH: Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection Nov. 2005, AIDSinfo Web Site (<http://aidsinfo.nih.gov>).
- 6 Currier JS.: Strategies for Managing Hyperlipidemia in HIV Disease. *Clinical Care Options HIV 2005* (<http://clinicaloptions.com/HIV>).
- 7 Kotler DP., Powderly WG., Reiss P.: Metabolic Complications and Lipodystrophy. CCO Independent Conference Coverage of the 2005 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 lutego 2005, Boston, *Clinical Care Options HIV 2005*,
- 8 Neumann T.: HIV and Cardiac Diseases. Coronary heart disease, *HIV Medicine* <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2005>
- 9 Koch E.C., Schneider J., Weiss R. i in.: Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther.*, 2003, 8, 485-487.
- 10 Roubenoff R., Schmitz H., Bairos L. i in.: Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle. *Clin Infect Dis.*, 2002, 34, 390-393.

*Małgorzata Szczepańska-Putz,
Magdalena Marczyńska*

Program szczepień ochronnych dzieci urodzonych przez matki HIV(+) i dzieci zakażonych HIV

Dzieci matek HIV(+) oraz dzieci zakażone HIV powinny podlegać różnym działaniom profilaktycznym, w tym szczepieniom ochronnym. Szczepienie dzieci HIV(+) wymaga każdorazowo oceny stanu odporności pacjenta, bezpieczeństwa szczepienia i jego efektywności.

Zapobieganie zakażeniom u zdrowych dzieci matek HIV (+) ma na celu nie tylko ochronę dzieci, ale również ich najbliższego otoczenia: zakażonej HIV matki, rodziców, rodzeństwa.

Już w 1996 roku w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM w Warszawie opracowano Program Szczepień Ochronnych dzieci urodzonych przez matki HIV(+), który został opublikowany w wydanych przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej zaleceniach pt. Postępowanie Zapobiegawcze i Diagnostyczne w Przypadku Zakażenia HIV i Zachorowań na AIDS. W miarę upływu lat, korzystania z doświadczeń innych i gromadzenia doświadczeń własnych schemat szczepień był modyfikowany. Aktualnie w roku 2006 przedstawia się następująco:

SZCZEPIENIA SZCZEPIONKAMI ŻYWYMI:

Szczepienie BCG: W Polsce od 2006 roku szczepi się BCG wyłącznie noworodki. Noworodek matki zakażonej HIV nie powinien być szczepiony, a szczepienie BCG powinno być odłożone do momentu wykluczenia zakażenia HIV u dziecka, co ma najczęściej miejsce w 3. miesiącu życia. Nie szczepi się BCG dzieci zakażonych HIV. Szczepienie to jest przeciwwskazane niezależnie od stanu odporności dziecka.

Szczepienie przeciw odrze, śwince i różyczce: szczepione są dzieci w 14. miesiącu życia, bez głębokiego niedoboru immunologicznego (CD4 >25%) i w dobrym stanie klinicznym. Co 6 miesięcy po szczepieniu jest zalecana kontrola przeciwciał odrowych i ewentualne ponowne szczepienie dziecka w przypadku seronegatywności.

Szczepienie przeciw ospie wietrznej: w Polsce u dzieci zakażonych HIV szczepienie to nie jest rekomendowane.

Szczepienie przeciw poliomyelitis: szczepionką doustną (OPV) u dzieci zakażonych HIV, jak również dzieci matek HIV(+) i ich najbliższego otoczenia nie stosuje się.

SZCZEPIENIA SZCZEPIONKAMI NIEŻYWYMI:

Szczepienie przeciw WZW typu B: u dzieci HIV(+) szczepienie podstawowe w schemacie 0- 1- 2- 12, po którym co 6 miesięcy należy kontrolować poziom przeciwciał poszczepiennych.

W razie spadku przeciwciał poniżej 100 IU/L stosowana jest dawka przypominająca szczepienia. U dzieci, które nie odpowiedziały na szczepienie, można podwoić dawkę szczepionki bądź podać inny preparat szczepionkowy.

Szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi: z zastosowaniem bezkomórkowej komponenty krztuśca jak w programie szczepień obowiązkowych dla dzieci zdrowych.

Szczepienie przeciw poliomyelitis (IPV): jak w programie szczepień obowiązkowych.

Szczepienie przeciw zakażeniom bakteriami otoczkowymi:

Szczepionka przeciwko *Haemophilus influenzae typu b* stosowana jest jak w programie szczepień obowiązkowych od 2. miesiąca życia. Wszystkie dzieci zakażone HIV powinny być zaszczepione tą szczepionką. Podobnie jak szczepionką przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, w pierwszych latach życia szczepionką skoniugowaną 7-walentną, później 23-walentną.

Szczepienie przeciw grypie: wszystkie dzieci powyżej 6. miesiąca życia szczepione są co sezon przeciwko grypie.

Szczepienie przeciw WZW typu A: stosowane jest u dzieci HIV(+) i dzieci matek HIV(+) od 3. roku życia.

Schemat szczepień przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Schemat szczepień dzieci zakażonych HIV

Wiek	Szczepienie
Do 24 h ż.	WZW B
2. mies. ż.	WZW B, DTaP, IPV, HiB, PCV-7
3. mies. ż.	WZW B, DTaP, IPV, HiB, PCV-7
4. mies. ż.	DTaP, IPV, HiB, PCV-7
7. mies. ż.	Influenza
8. mies. ż.	Influenza i co roku przed sezonem epid.
12. mies. ż.	WZW B
13. mies. ż.	MMR, Mtx test
16.-18. mies. ż.	DTaP, IPV, HiB, PCV-7
3. r.ż.	PPV-23
3. r.ż.	Hep A
4. r.ż.	Hep A
6. r.ż.	DTaP, IPV
6. r.ż.	PPV-23
7. r.ż.	MMR
11. r.ż.	IPV, PPV-23
13. r.ż.	MMR
14. r.ż.	Td

Piśmiennictwo

1. M. Szczepańska-Putz: Postępowanie Zapobiegawcze i Diagnostyczne w Przypadku Zakażenia HIV i Zachorowania na AIDS. Ministerstwo Zdrowia. Krajowe Centrum ds.AIDS 2002, Wyd IV, 59-60.
2. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the ACIP. MMWR,2005;54 (RR-8).
3. CDC. Recommended childhood and adolescent Immunization schedule United States 2006. MMWR,2005;54(51-52)Q1-4.
4. Expanded Programmers on Immunization in HIV infected individuals. www.who.int/vaccines-diseases.

Postępowanie poekspozycyjne u osób narażonych zawodowo na patogeny przenoszone drogą krwi

Narażenie zawodowe na czynniki zakaźne dotyczy najczęściej wirusów HIV, HBV i HCV. Potencjalnym źródłem infekcji HIV, HBV czy HCV jest każdy materiał biologiczny mogący zawierać wystarczającą do zakażenia liczbę kopii wirusa. Najbardziej niebezpiecznym źródłem wirusów w codziennej praktyce zawodowej jest krew. Inne materiały biologiczne potencjalnie zakaźne to: nasienie, wydzielina pochwowa, płyn: mózgowo-rdzeniowy, opłucnowy, osierdziowy, otrzewnowy owodniowy, maź stawowa oraz każdy materiał biologiczny, który jest w sposób widoczny skażony krwią oraz każda oddzielona tkanka lub narząd, komórki lub hodowle tkankowe zawierające HIV, pożywki oraz inne roztwory zawierające HIV lub HBV lub HCV. Do zakażenia zawodowego najczęściej dochodzi przez skaleczenie/zakłucie zanieczyszczoną igłą lub innymi ostrymi narzędziami. Ryzyko zakażenia HBV wynosi od 7 do 30% po zakłuciu zanieczyszczoną igłą, dla zakażenia HCV – od 0,3 do 10% natomiast dla HIV rzadziej niż jeden na trzysta zakłuc igłą skażoną HIV, co wynosi (0,32%) (9). Do zakażenia może również dojść po kontakcie biologicznego materiału z powierzchnią otwartych ran, skaleczeń albo z pękniętą lub uszkodzoną skórą. Możliwe jest również wniknięcie wirusa przez błony śluzowe wyściełające jamę ustną, nos i spojówki oczu. Dla wirusa HIV ryzyko takie szacuje się na 0,09%, czyli rzadziej niż raz na tysiąc przypadków (6). Dla wirusa HCV ryzyko zakażenia przy kontakcie z błonami śluzowymi jest niezwykle małe, natomiast prawie niemożliwe dla HBV (6).

Ryzyko zakażenia można znacząco zmniejszyć poprzez szybkie i właściwe postępowanie po wypadku, w którym nastąpił kontakt z materiałem zakaźnym. Do podstawowych czynności po ekspozycji zawodowej należy niezwłoczne umycie zranionej/zanieczyszczonej okolicy wodą z mydłem (przy braku wody można użyć płynów do mycia rąk na bazie alkoholu [60-90%]). Jeżeli skażone są oczy, należy wypłukać dokładnie wodą lub 0,9% NaCl, przy otwartych powiekach; natomiast w

przypadkach, kiedy materiał zakaźny dostał się do ust, należy przepłukać jamę ustną wodą kilkanaście razy.

W przypadku narażenia na zakażenie wirusem HIV należy rozważyć zastosowanie farmakologicznej profilaktyki poekspozycyjnej. Postępowanie profilaktyczne powinno być wdrożone w jak najkrótszym czasie po ekspozycji. Niezbędny jest w takich sytuacjach kontakt osoby ekspozowanej z Ośrodkiem Referencyjnym, doświadczonym w takich procedurach. W sytuacjach wyjątkowych, po poważnym narażeniu na materiał zakaźny w miejscach oddalonych od Ośrodka Referencyjnego należy doraźnie podać Combivir® – AZT + 3TC ((Eпивir 150mg + Retrovir® 300 mg) lub samą zydowudynę (AZT) (preparat: Retrovir®) w dawce 200 mg lub (wyjątkowo) jednorazową dawkę dwóch innych leków antyretrowirusowych, jeżeli mogłyby one być podane szybciej. Jeśli jest możliwe zbadanie osoby będącej potencjalnym źródłem zakażenia, należy badanie takie przeprowadzić jak najszybciej, a wyniki badań przedstawić osobie ekspozowanej. Konieczne jest odnotowanie wypadku w pracy w dokumentacji pracownika. Zaleca się również wykonanie badań krwi poszkodowanego w kierunku obecności wirusów HIV, HBV, i HCV, by uzyskać następnie wynik porównawczy. Przy zakażeniu wirusem HCV należy pobrać krew po 4-6 miesiącach od ekspozycji. W przypadku HBV wskazane jest wykonanie oznaczenia całkowitych przeciwciał anti-HBc i, jeśli pracownik nie został uprzednio zaszczepiony, należy w ciągu 24 godzin rozpocząć stosowanie przeciwciał odpornościowych (immunoglobuliny anti-HBs). Równocześnie należy rozpocząć szczepienia przeciwko HBV. Jeżeli osoba będąca potencjalnym źródłem zakażenia jest uznana za niezakażoną HIV, nie ma potrzeby wdrażania profilaktyki; natomiast jeżeli takie ustalenie zostanie dokonane po rozpoczęciu profilaktyki, to profilaktykę należy przerwać. Zasady wdrażania profilaktyki anti-HIV w zależności od rodzaju ekspozycji i stanu klinicznego pacjenta, od którego pochodził materiał zakaźny przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Zasady wdrażania profilaktyki anty-HIV po kontakcie z materiałem potencjalnie zakaźnym w czasie wykonywania obowiązków zawodowych

Rodzaj ekspozycji	Stadium zakażenia pacjenta - źródła.				
	HIV (+) klasa 1*	HIV (+) - klasa 2**	Stan nieznanymi ¹	Źródło nieznanymi [@]	HIV (-)
Ekspozycja przezskórna					
O mniejszym zagrożeniu [#]	Wskazana profilaktyka: schemat zalecany, schemat zamienny - 2 leki	Wskazana profilaktyka: schemat zalecany, schemat zamienny - 3 □ leki	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; Jednak rozważ podst. terapię 2 lekami dla źródła z czynnikami ryzyka zakażenia HIV	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; Jednak rozważ podst. terapię 2 lekami dla źródła kiedy ekspozycja na HIV jest prawdopodobna.	Profilaktyka nieuzasadniona
O większym zagrożeniu [§]	Wskazana profilaktyka: schemat zalecany, schemat zamienny - 2 leki	Wskazana profilaktyka: schemat zalecany, schemat zamienny - 3 □ leki	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy źródło wykazywało znane czynniki ryzyka [%] .	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy prawdopodobna jest ekspozycja na krew osoby zakażonej HIV.	Profilaktyka nieuzasadniona

Rodzaj ekspozycji	Stadium zakażenia pacjenta – źródła				
	HIV (+) klasa 1*	HIV (+) - klasa 2 **	Stan nieznanymi [†]	Źródło nieznanymi [@]	HIV (-)
Ekspozycja na śluzówki lub na skórę nieuszkodzoną					
#Mała objętość	Rozważ profilaktykę: schemat zalecany, schemat zamienny - 2 leki ^{§§}	Wskazana profilaktyka: schemat zalecany, schemat zamienny - 2 leki	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona	Ogólnie: profilaktyka Nieuzasadniona	Profilaktyka nieuzasadniona
§Duża objętość	Wskazana profilaktyka schemat zalecany, schemat zamienny - 2 leki	Wskazana profilaktyka: Schemat zalecany, schemat zamienny - 3 leki	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy źródło wykazywało znane czynniki ryzyka ^{%, §§} .	Ogólnie: profilaktyka nieuzasadniona; wskazane rozważenie podstawowej profilaktyki 2 lekami, gdy prawdopodobna jest ekspozycja na krew osoby zakażonej HIV. ^{§§}	Profilaktyka nieuzasadniona

* HIV(+) klasa 1 – bezobjawowe zakażenie HIV lub niska wirémia HIV (<1500 kopii HIV RNA /mL)

** HIV(+) klasa 2 – objawowe zakażenie HIV, AIDS, ostra serokonwersja lub znany jest wysoki poziom wirémii. Jeśli istnieje prawdopodobieństwo oporności na leki szczepu HIV pacjenta, wówczas wskazane jest zasięgnięcie konsultacji eksperta, jednak rozpoczęcie profilaktyki musi być jak najwcześniejsze

! – np. pacjent nie żyje i brak dostępnych próbek krwi do wykonania testu w kierunku obecności przeciwciał anty-HIV

@ – źródło nieznane (np. zakłucie igłą z pojemnika na zużyte igły, zachłapanie nieprawidłowo przechowywanej krwi)

– np. pełna igła lub uszkodzenie powierzchniowe

\$ – np. gruba igła iniekcyjna, głębokie zakłucie, widoczna na narzędziu krew, igła użyta przy zakładaniu wkłucia do tętnicy lub żyły

% – jeśli profilaktyka poekspozycyjna zostanie rozpoczęta, a w późniejszych badaniach pacjent okaże się być niezakażony, należy przerwać przyjmowanie profilaktyki

– np. kilka kropli krwi

\$ – np. znaczne zachłapanie krwią

\$\$ – to działanie jest opcjonalne, konieczna rozmowa z lekarzem

W sytuacjach poważnego narażenia zawodowego stosuje się profilaktykę farmakologiczną, która polega na zażywaniu dwóch lub trzech leków antyretrowirusowych. Podstawowy oraz zamienny schemat poekspozycyjnej terapii ARV przedstawiono w tabeli 2 (13).

Tabela 2. Podstawowy schemat poekspozycyjnej terapii ARV

Schemat zalecany	ZDV + 3TC ¹ (lub FTC ²)
Schemat zamienny	TDF ³ + FTC (lub 3TC) d4T + 3TC

1 – Zydowudyna (AZT; ZDV; preparat: Retrovir®) co 8 godz. 200 mg (Retrovir®) lub co 12 godz. 300 mg doustnie + Lamiwudyna (3TC®) co 12 godz. 150 mg doustnie (preparat złożony: Combivir® – Eпивir 150mg + Retrovir® 300mg – 2xdz.)

2 – Emtrycytabina (Emtriva™; FTC) – 200 mg 1 kaps/dz.

3 – Tenofowir DF (Viread®; TDF) – 300 mg 1x dz.; także jako Truvada™: (Truvada™: TDF 300 mg plus FTC 200 mg) – 1xdz.

4. Stawudyna (Zerit®; d4T) – 40 mg 2xdz. lub 30 mg 2xdz. dla m.c. <60 kg

Poekspozycyjną, farmakologiczną profilaktykę antyretrowirusową stosuje się przez 28 dni. Najczęściej stosowane są dwa leki antyretrowirusowe, rzadziej, w sytuacjach uzasadnionych klinicznie, trzy leki. Stosowanie trzech leków arv ma uzasadnienie, jeżeli materiał zakaźny pochodził od osoby z: ostrą chorobą retrowirusową, objawowym stadium zakażenia HIV, AIDS, leczonej arv bądź z wcześniej stwierdzoną wysoką liczbą HIV RNA. W trakcie stosowania profilaktyki poekspozycyjnej, z powodu ryzyka braku współpracy, wdrażanie dwóch leków antyretrowirusowych może dawać lepsze efekty niż stosowanie trzech leków. Ponadto trzy leki częściej powodują objawy niepożądane niż dwa leki, które zwykle są dobrze tolerowane (12).

Rozszerzony (trzylekowy) schemat terapii ARV zawiera: 2 NRTI + PI (tabela 3). Jest stosowany przy zwiększonym ryzyku przeniesienia zakażenia lub w sytuacji, gdy możliwe jest wytworzenie szczepów opornych na HIV.

Tabela 3. Rozszerzony schemat terapii ARV

Schemat zalecany	ZDV + 3TC ¹ (lub FTC ²) + LPV/r ³
Schemat zamienny	ZDV + 3TC ¹ (lub FTC ²) lub schemat zamienny + ATV/r ⁴ lub FPV/r ⁵ lub SQV/r ⁶

1 – Zydowudyna (AZT; ZDV; preparat: Retrovir®) co 8 godz. 200 mg (Retrovir®) lub co 12 godz. 300 mg doustnie + Lamiwudyna (3TC®) co 12 godz. 150 mg doustnie. (preparat złożony: Combivir® – Eпивir 150mg + Retrovir® 300mg – 2xdz.)

2 – Emtrycytabina (Emtriva™; FTC) – 200 mg 1 kaps/dz.

3 – Lopinawir/rytonawir (Kaletra®; LPV/r) – 400/100 mg = 3 kapsułki, z posiłkiem.

4 – Atazanawir (Reyataz®; ATV) + rytonawir (Norvir®; RTV) – ATV 300 mg + RTV 100 mg 1xdz.

5 – Fosamprenawir (Lexiva®; FOSAPV) + rytonawir (Norvir®; RTV) – FOSAPV: 1400 mg 1xdz. + RTV 200 mg 1xdz.; FOSAPV: 700 mg 2xdz.+ RTV 100 mg 2xdz.

6 – Sakwinawir (Invirase®; SQV) + rytonawir (Norvir®; RTV) – SQV: 1000 mg + RTV 100 mg – 2xdz.;

Na zastosowanie leków antyretrowirusowych ekspozycję pracownik powinien wyrazić świadomą zgodę opatrzoną własnoręcznym podpisem.

W profilaktyce poekspozycyjnej nie należy stosować leków z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Wyjątkiem może być podawanie EFV, jeżeli dana osoba nie może tolerować innych leków. Nie zaleca się stosowania: Newirapina (Viramune®; NVP), Delawirydyna (Rescriptor®; DLV), Abakawir (Ziagen®; ABC), Zalcytabina (Hivid®; ddC)Efawirenz (Sustiva®; EFV) 6.

Wdrożenie farmakologicznej profilaktyki powinno nastąpić w jak najkrótszym czasie po ekspozycji – (maksymalnie do 72 godzin) i trwać 4 tygodnie (14). Rozpoczynanie profilaktycznego podawania leków po dłuższym czasie (nawet do dwóch tygodni) należy rozważyć w przypadku dużego ryzyka zakażenia; wówczas może mieć to znaczenie dla złagodzenia objawów zakażenia HIV i opóźnienia rozwoju AIDS. U osób, u których zastosowano leczenie arv, należy w czasie zażywania leków monitorować jeden raz w tygodniu morfologię krwi oraz parametry oceniające funkcje wątroby, trzustki i nerek.

Ważne jest, żeby pamiętać o omówieniu z osobą ekspozowaną podstawowych zasad zmniejszenia ewentualnego rozprzestrzeniania HIV do czasu wykluczenia zakażenia HIV. Poleca się zachowanie

wstrzeźliwości seksualnej bądź przestrzeganie zasad bezpieczniejszego seksu, unikania ciąży oraz powstrzymania się od oddawania krwi, plazmy, spermy, tkanek oraz od ewentualnego karmienia piersią.

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie testu ciążowego przed wdrożeniem leczenia antyretrowirusowego. Ciąża nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do rozpoczęcia tej terapii. Decyzje o leczeniu podjąć winna pracownica w oparciu o informacje na temat ewentualnego zagrożenia płodu związanego z leczeniem antyretrowirusowym. U kobiet nie powinno się stosować w ciąży efawirenzu (EFV), a ze względu na zaburzenia neurologiczne i kwasicę mleczanową nie należy podawać zastawu zawierającego d4T i ddI (10).

Obserwacje pracownika narażonego na materiał zakaźny należy prowadzić przez rok. Pierwsze badania na obecność przeciwciał anti-HIV wykonuje się po 6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach. U osób podejrzanych o zakażenie HIV i HCV należy przeprowadzić diagnostykę po – czy dotyczy to HIV, czy tylko HCV. Nie jest zalecane rutynowe badanie zakażenia HIV przy pomocy np. antygeny p24 EIA lub HIV RNA (15).

Bez względu na to, czy pracownik został zakażony, czy nie, pracodawca ma obowiązek zachowania dokumentacji postępowania poekspozycyjnego w tajemnicy.

Decyzje o postępowaniu z osobą eksponowaną na materiał potencjalnie zakaźny są niezwykle trudne i wymagają dokładnej indywidualnej analizy poszczególnych sytuacji klinicznych. Przedstawione rekomendacje PTN AIDS mogą stanowić jedynie wskazówki postępowania, ponieważ wszelkie decyzje podejmowane są wspólnie przez lekarza oraz osobę eksponowaną. Ważnym elementem profilaktyki są szkolenia pracowników medycznych odnośnie podstawowych zasad bezpieczeństwa w pracy oraz zwrócenie szczególnej uwagi na dobrą organizację pracy, zmniejszającą ryzyko narażenia zawodowego.

Piśmiennictwo

1. Gładysz A., Knysz B., Gąsiorowski J., Profilaktyka po ekspozycji na zakażenie HIV, KI ds.Ch.Z. i K.K. ds.Ch.Z., Warszawa, 1999.
2. Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS, KC ds. AIDS, Warszawa, 2002.

3. Beniowski M i wsp. Occupational exposures to HIV infection in years 1999-2002 in the Silesian region, ThPeC7520, Mat.Zjazd. V Zjazdu PTN AIDS, 2003.
4. <http://www.aids.gov.pl/~> Profilaktyka po ekspozycji na HIV.
5. Juszczyk J., Profilaktyczne stosowanie leków antyretrowirusowych w warunkach zawodowego ryzyka zakażenia u pracowników służby zdrowia. GlaxoSmithKline, wyd. II, marzec 2001.
6. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis, MMWR, 2005, 54(RR09), 1-17.
7. Liou T.C., Chang T.T., Young K.C. i wsp. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid and ascites. J. Med Virol 1992; 37: 197-202.
8. Nwokolo N.C., Hawkins D.A., Postexposure Prophylaxis for HIV Infection, AIDS Read 2001, 11(8):402-412.
9. Bell D.M. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in health-care workers: an overview. Am J Med 1997, 102(5B):9-15
10. CDC. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001;50 (RR-11), 1-52.
11. Kahn J.O. i wsp. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. J Infect Dis. 2001, 183(5):707-14.
12. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in postexposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2004, 39:395-401.
13. Eramova I., Matic S., Munz M., Post Exposure Prophylaxis for HIV Infection, Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme, WHO Regional Office for Europe, 2006, w druku.
14. Tsai C.C., Emau P., Follis K., i wsp. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infections depends critically on timing of initiation and duration of treatment. J Virol. 1998, 72:4265-4273.
15. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. Am J Med 1997, 102(Suppl 5B), 117-24.

Pozazawodowa Profilaktyka Poekspozycyjna (NONPEP, nPEP)

DEFINICJA: Ekspozycja pozazawodowa – kontakt z materiałem zakaźnym (krew, nasienie, wydzielina z pochwy, płyn mózgowo-rdzeniowy, inne płyny fizjologiczne zanieczyszczone krwią) mogący prowadzić do zakażenia HIV, niezwiązany z pracą zawodową. Droga zakażenia – krwiopochodna, seksualna.

Podział:

- przypadkowa (seksualna, przypadkowe zakłucie, pomoc rannemu, jatrogena np. transfuzja preparatów krwiopochodnych od zakażonego dawcy), pojedyncze użycie środków psychoaktywnych przyjmowanych drogą dożylną itp.)
- kryminalna (gwałt, pedofilia, umyślne zakłucie)
- promiskuityzm, narkomania

Profilaktyka poekspozycyjna (NONPEP, nPEP) – działania lecznicze zmierzające do minimalizacji skutków ewentualnego zakażenia HIV.

KWALIFIKACJA DO NONPEP (na podstawie rekomendacji europejskich)

Tabela 1. Ekspozycja seksualna

EKSPOZYCJA	PEP	PEP – UWAGI
- wiadomo, że źródło zakażenia jest zakażone HIV - gwałt lub czynniki zwiększające ryzyko zakażenia występujące zarówno u eksponowanego, jak i źródła (wysoki VL w przypadku źródła, menstruacja, krwawienie, owrzodzenia, STD)		
receptywny stosunek analny	zalecany	
Insertywny stosunek analny	do rozważenia	zalecany
receptywny stosunek waginalny	do rozważenia	zalecany
Insertywny stosunek waginalny	do rozważenia	zalecany
receptywny stosunek oralny z ejakulacją	do rozważenia	zalecany
zanieczyszczenie nasieniem oka	do rozważenia	
receptywny stosunek oralny bez ejakulacji	niezalecany	
homoseksualny stosunek kobiet	niezalecany	do rozważenia
- źródło zakażenia – status serologiczny nieznanym, grupa wysokiego ryzyka, lub osoba z populacji o dużym rozpowszechnieniu zakażenia HIV (co najmniej 15%) - gwałt lub czynniki zwiększające ryzyko zakażenia występujące zarówno u eksponowanego, jak i źródła (menstruacja, krwawienie, owrzodzenia, STD)		
receptywny stosunek analny	zalecany	
receptywny stosunek waginalny	do rozważenia	zalecany
insertywny stosunek analny	do rozważenia	zalecany
insertywny stosunek waginalny	do rozważenia	zalecany
receptywny stosunek oralny z ejakulacją	do rozważenia	zalecany
inne sytuacje	niezalecany	

EKSPOZYCJA	PEP	PEP – UWAGI
- źródło zakażenia – status serologiczny nieznan, nie należy do grupy wysokiego ryzyka lub osoba z populacji o małym rozpowszechnieniu zakażenia HIV gwałt lub czynniki zwiększające ryzyko zakażenia występujące zarówno u eksponowanego, jak i źródła (menstruacja, krwawienie, owrzodzenia, STD)		
receptywny stosunek analny	do rozważenia	do rozważenia
receptywny stosunek waginalny		do rozważenia
insertywny stosunek analny		do rozważenia
insertywny stosunek waginalny		do rozważenia
receptywny stosunek oralny z ejakulacją		do rozważenia
inne sytuacje	niezalecany	

Tabela 2. Ekspozycja – wspólne używanie sprzętu przez narkomanów

EKSPOZYCJA	PEP
wiadomo, że źródło zakażenia jest HIV(+)	
igła, strzykawka	zalecane
Pozostały sprzęt używany przez narkomanów	do rozważenia
status serologiczny źródła nieznany	
igła, strzykawka	niezalecany
Pozostały sprzęt używany przez narkomanów	niezalecany
status serologiczny źródła nieznany, ale duże rozpowszechnienie zakażenia w populacji narkomanów (>15%)	
igły, strzykawki i inny sprzęt	do rozważenia

Tabela 3. Pozostałe rodzaje ekspozycji

EKSPOZYCJA	PEP
Zakłucia	
przypadkowe zakłucie porzuconą igłą	niezalecana
umyślne zakłucie	niezalecana
zakłucie – igłą od osoby HIV(+) lub inne czynniki mające wpływ na ryzyko zakażenia (np. rozpowszechnienie zakażenia HIV w populacji narkomanów >15%, widoczna krew na narzędziu, głębokie zakłucie, wstrzyknięcie krwi itp.)	
umyślne zakłucie	do rozważenia
przypadkowe zakłucie igłą z widoczną świeżą krwią	do rozważenia
pozostały rodzaj ekspozycji (kontakt materiału zakaźnego ze skórą, błoną śluzową, ugryzienie itp.)	
źródło zakażenia HIV(+) lub pochodzące z grupy wysokiego ryzyka lub obszaru o dużym rozpowszechnieniu zakażenia w populacji (co najmniej 20%)	do rozważenia
nieznany status serologiczny źródła zakażenia, źródło zakażenia nie należy do grupy wysokiego ryzyka, nie pochodzi z obszaru o dużym rozpowszechnieniu zakażenia w populacji	niezalecane

Ostateczną decyzję o kwalifikacji do leczenia podejmuje lekarz specjalista zajmujący się problematyką związaną z HIV/AIDS.

Profilaktyka

- Jeżeli to konieczne – leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej. Nie wolno odraczać decyzji o zastosowaniu leków do czasu otrzymania wyników badań. Decyzja o leczeniu powinna zapaść przede wszystkim w oparciu o informacje uzyskane w czasie wywiadu. Profilaktyczne stosowanie leków antyretrowirusowych można przerwać, jeśli nie ma potrzeby jej kontynuowania.
- O zastosowanym schemacie decyduje lekarz.
- Wybór leków: zalecana jest kombinacja 3 leków należących do dwóch różnych klas. Terapia dwoma lekami (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy-2NRTI) – do rozważenia.
- Czas podawania leków wynosi 4 tygodnie.
- Nie zaleca się wydawania leków od razu na cały okres profilaktyki. Praktycznym rozwiązaniem jest wydawanie startera na 5 dni, w ciągu których pacjent zgłasza się na wizytę, na której jest podejmowana ostateczna decyzja o kontynuacji profilaktyki. A następnie wskazane jest wydawanie leków na czas nie dłuższy niż 2 tygodnie (np. co tydzień). Pozwala to na lepszą kontrolę pacjenta.
- UWAGA! U kobiet w ciąży przeciwwskazane jest stosowanie Efawirenu (Stocrin) i Amprenawiru (Agenerase).
- W przypadku ekspozycji u dzieci konieczna jest konsultacja pediatry znającego problematykę zakażenia HIV u dzieci.

Uwagi:

- w przypadku możliwości zastosowania kilku schematów należy wybrać najprostszy
- schemat oparty o 2 inhibitory proteazy (PI) nie jest polecany
- ABC (abakawir, Ziagen) i NVP (Newirapina, Viramune) są niewskazane, z uwagi na ryzyko działań niepożądanych możliwa jest jednak pojedyncza dawka w wybranych przypadkach

Postępowanie

wizyta pierwsza (*baseline*):

W czasie pierwszej wizyty dokonywana jest ocena ryzyka zakażenia oraz powinna być podjęta decyzja o wdrożeniu profilaktyki.

Wywiad powinien zawierać następujące informacje:

Ocena ryzyka związanego z ekspozycją:

rodzaj ekspozycji

obecność dodatkowych czynników mogących mieć wpływ na szacowane ryzyko (np. zastosowanie prezerwatywy, rodzaj stosunku (receptywny/insertywny), współistnienie schorzeń przenoszonych drogą płciową, widoczne owrzodzenia narządów płciowych, liczba osób korzystająca ze sprzętu używanego przez narkomanów itp.)

czas, jaki upłynął od ekspozycji

Osoba eksponowana:

częstotliwość ryzykownych zachowań

ostatnie (przed ekspozycją) zachowanie wiążące się z ryzykiem transmisji HIV

w przypadku kobiety – wiek, data ostatniej miesiączki, możliwość ciąży, ryzyko ciąży związane z ekspozycją

w przypadku zakłucia – data szczepienia przeciw tężcowi

historia szczepień p/WZW B

współistnienie innych schorzeń

Źródło zakażenia:

status serologiczny:

nieznany lub do tej pory HIV(-)

ocena pod kątem przynależności do grupy tzw.
„wysokiego ryzyka”

częstość i jakość ryzykownych zachowań
ostatnie „ryzykowne zachowanie” przed
ekspozycją

osoba zakażona HIV

historia leczenia antyretrowirusowego

data badania liczby kopii HIV-RNA (VL)

data badania na lekooporność i wynik tego
badania

inne schorzenia (zwłaszcza przenoszone drogą
płciową)

zakłucie, zranienie narzędziem nieznanego
pochodzenia

rodzaj narzędzia (igła, nóż, inne)

rodzaj igły (ze światłem czy bez)

czy była widoczna krew na sprzęcie

okoliczności zdarzenia (ustalenie, czy mógł to
być sprzęt stosowany przez narkomanów)

Inne informacje mogące mieć wpływ na ocenę
ryzyka zakażenia

Badanie fizykalne; w przypadku kobiet w wieku rozrodczym po
ekspozycji seksualnej (waginalnej) wskazane badanie
ginekologiczne

Badania laboratoryjne

Osoba ekspozowana:

Przeciwciała anti-HIV

osoba szczepiona przeciw wzv typu B: stężenie
przeciwciał anti-HBs

osoba nieszczepiona przeciw wzv typu B: HBsAg,
przeciwciała anti-HBc

anti-HCV (w przypadku zakłucia, kontaktu z krwią)

zalecane wykonanie testu ciężowego u kobiet w
wieku rozrodczym przed rozpoczęciem
profilaktyki

Źródło zakażenia:

Przeciwciała anti-HIV

HBsAg

anty-HCV (w przypadku zakłucia, kontaktu z krwią)
ewentualnie zalecenie badań w kierunku schorzeń
przenoszonych drogą płciową (kiła,
chlamydioza, rzeżączka)

W diagnostyce wykonuje się badania na obecność przeciwciał
anty-HIV. Oznaczenie liczby kopii HIV-RNA i antygenu p24
zarezerwowane jest dla przypadków podejrzanych o pierwotne
zakażenie HIV.

4. Inne
poradnictwo okołotestowe

5. Dokumentacja zdarzenia

Powinna zawierać dane osoby ekspozowanej oraz dokładny opis
zdarzenia i podjętych działań.

Przed rozpoczęciem profilaktyki niezbędne jest uzyskanie pisemnej
zgody pacjenta.

Kolejne wizyty:

Mają na celu ocenę skuteczności zastosowanego leczenia, rozpoznanie
pierwotnego zakażenia HIV lub serokonwersji, a w czasie terapii poprawę
współpracy z pacjentem i przeciwdziałanie ewentualnym działaniom
niepożądanym.

Tabela 3. Grafik wizyt:

BADANIA	DZIEŃ 1	1 TYDZ.	2 TYDZ.	3 TYDZ.	4-6 TYDZ.	3 MIES.	6 MIES.
wywiad: stosowanie się do poleceń, działania niepożądane, kliniczne cechy zakażenia	+	+	+	+	+	+	+
badanie fizyczne	+	+	+	+	+	+	+
test przesiewowy HIV (przeciwciała)	+				+	+	+
morfologia	+		+		+		
biochemia	+		+		+		
test ciążowy (kobiety)	+						
wydanie leków	+	+	+	+			

Piśmiennictwo

1. European project on non occupational post exposure prophylaxis for HIV (EURO-NONOPEP), Agreement no SI2.291001 (2000CVG4-022) – Final Report (Almeda J., Casabona J., Simon B., Gerard M., Rey D., Puro V., Tomas T. on behalf of the Euro-NONOPEP Project Group: Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug and other exposures in Europe; Eurosurveillance 2004, 9: 35-40)

2. Bartlett J.G.: The Johns Hopkins Hospital 2005-6 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection, 12th Edition; Lippincott Williams and Wilkins; 200

